

**Abschätzung der Strahlendosis bei
Radiojod-therapie
Zur Ausschaltung der Schilddrüse,
des Primärtumors bzw. seiner Metastasen**

Athanasios Pithamitsis

1981

Aus der Radiologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

Abschätzung der Strahlendosis bei Radiojod-therapie
Zur Ausschaltung der Schilddrüse, des Primärtumors
bzw. seiner Metastasen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Athanasios Pithamitsis

aus Griechenland

1981



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr. H.G. Heinze
Mitberichterstatter:	Prof.Dr. J. Lissner
Dekan:	Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Oktober 1981

Meinen Eltern
in ewiger Dankbarkeit

1.1	Einleitung	1
1.2	Die Eltern	2
1.3	Die Eltern	3
1.4	Die Eltern	4
1.5	Die Eltern	5
1.6	Die Eltern	6
1.7	Die Eltern	7
1.8	Die Eltern	8
1.9	Die Eltern	9
1.10	Die Eltern	10
1.11	Die Eltern	11
1.12	Die Eltern	12
1.13	Die Eltern	13
1.14	Die Eltern	14
1.15	Die Eltern	15
1.16	Die Eltern	16
1.17	Die Eltern	17
1.18	Die Eltern	18
1.19	Die Eltern	19
1.20	Die Eltern	20
1.21	Die Eltern	21
1.22	Die Eltern	22
1.23	Die Eltern	23
1.24	Die Eltern	24
1.25	Die Eltern	25
1.26	Die Eltern	26
1.27	Die Eltern	27
1.28	Die Eltern	28
1.29	Die Eltern	29
1.30	Die Eltern	30
1.31	Die Eltern	31
1.32	Die Eltern	32
1.33	Die Eltern	33
1.34	Die Eltern	34
1.35	Die Eltern	35
1.36	Die Eltern	36
1.37	Die Eltern	37
1.38	Die Eltern	38
1.39	Die Eltern	39
1.40	Die Eltern	40
1.41	Die Eltern	41
1.42	Die Eltern	42
1.43	Die Eltern	43
1.44	Die Eltern	44
1.45	Die Eltern	45
1.46	Die Eltern	46
1.47	Die Eltern	47
1.48	Die Eltern	48
1.49	Die Eltern	49
1.50	Die Eltern	50
1.51	Die Eltern	51
1.52	Die Eltern	52
1.53	Die Eltern	53
1.54	Die Eltern	54
1.55	Die Eltern	55
1.56	Die Eltern	56
1.57	Die Eltern	57
1.58	Die Eltern	58
1.59	Die Eltern	59
1.60	Die Eltern	60
1.61	Die Eltern	61
1.62	Die Eltern	62
1.63	Die Eltern	63
1.64	Die Eltern	64
1.65	Die Eltern	65
1.66	Die Eltern	66
1.67	Die Eltern	67
1.68	Die Eltern	68
1.69	Die Eltern	69
1.70	Die Eltern	70
1.71	Die Eltern	71
1.72	Die Eltern	72
1.73	Die Eltern	73
1.74	Die Eltern	74
1.75	Die Eltern	75
1.76	Die Eltern	76
1.77	Die Eltern	77
1.78	Die Eltern	78
1.79	Die Eltern	79
1.80	Die Eltern	80
1.81	Die Eltern	81
1.82	Die Eltern	82
1.83	Die Eltern	83
1.84	Die Eltern	84
1.85	Die Eltern	85
1.86	Die Eltern	86
1.87	Die Eltern	87
1.88	Die Eltern	88
1.89	Die Eltern	89
1.90	Die Eltern	90
1.91	Die Eltern	91
1.92	Die Eltern	92
1.93	Die Eltern	93
1.94	Die Eltern	94
1.95	Die Eltern	95
1.96	Die Eltern	96
1.97	Die Eltern	97
1.98	Die Eltern	98
1.99	Die Eltern	99
1.100	Die Eltern	100

GLIEDERUNG

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
3.	Fragestellung	7
4.	Schilddrüsenkarzinom - Diagnostik und Therapie	9
4.1.	Häufigkeit - Morbidität - Prognose	9
4.2.	Histologische Klassifizierung von Schilddrüsenmalignomen	9
4.3.	Nuklearmedizinische Diagnostik (in vivo-Diagnostik) von Schilddrüsenmalignomen und deren Metastasen	11
4.3.1.	Tumorverdacht bei fehlender Nuklid-Anreicherung (negative Tumorscintigraphie)	11
4.3.2.	Tumornachweis durch Nuklid-Anreicherung (positive Scintigraphie)	11
4.3.3.	Postoperative Diagnostik mit ^{131}Jod	12
4.4.	Therapie der malignen Schilddrüsentumoren	13
4.4.1.	Die chirurgische Entfernung	13
4.4.2.	Die Radiojodtherapie	13
4.4.2.1.	Indikation zur Radiojodtherapie	14
4.4.2.2.	Durchführung der ^{131}Jod -Therapie	14
4.4.2.3.	^{131}Jod -Therapie von inoperablen, jod-speichernden Schilddrüsenmalignomen und deren Metastasen	16

4.4.3.	Die externe Strahlentherapie	16
4.4.4.	Die Schilddrüsenhormontherapie	17
5.	Patientengut	18
5.1.	Zahl und Geschlechtsverteilung der Patienten	18
5.2.	Alter der Patienten	18
5.3.	Histologische Befunde	18
5.4.	Auftreten von Metastasen	21
5.5.	Untersuchung der Patienten	21
5.6.	Nachuntersuchungen	21
6.	Methodik	23
6.1.	Berechnung der verabreichten Dosis	23
6.2.	Berechnung des Volumens bzw. Gewichtes von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasengewebe	25
6.3.	Messung der Halbwertszeit unter Therapie	26
7.	Ergebnisse	27
7.1.	Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}I -Jod-Aktivität im Schilddrüsenrestgewebe vor Beginn der Radiojodtherapie	27
7.2.	Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}I -Jod-Aktivität im Metastasengewebe vor Beginn der Radiojodtherapie	28
7.3.	Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenrestgewebes	29
7.4.	Häufigkeitsverteilung des Gewichtes des Metastasengewebes	30

7.5.	Verteilung der Halbwertszeiten im ^{131}Jod -Test	31
7.6.	Verteilung der Halbwertszeiten, die unter Therapie gemessen wurden	32
7.7.	Prozentuale Speicherung des Schilddrüsen- restgewebes nach Radiojodtherapie	34
7.8.	Prozentuale Speicherung vom Gewebe der radiojodspeichernden Metastasen nach Radiojodtherapie	34
7.9.	Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe	35
7.10.	Verteilung von Radiojodspeichernden bzw. Nichtradiojodspeichernden Metastasen	38
7.11.	Ausschaltung der Radiojodspeichernden Metastasen	39
7.12.	Besprechung der Ergebnisse	43
7.13.	Kasuistische Beispiele	45
8.	Diskussion	48
9.	Zusammenfassung	56
10.	Literaturverzeichnis	57

1. E I N L E I T U N G

Schilddrüsenkarzinome sind selten und betreffen nur 0.5 % aller Karzinomerkrankungen. Am häufigsten sind differenzierte, d.h. aus papillären und follikulären Strukturen bestehende Schilddrüsenkarzinome.

(18, Med. Welt 27/44 (1976))

Die Behandlung der Schilddrüsenkarzinoms ist eine Gemeinschaftsaufgabe für Chirurgen, Pathologen, Endokrinologen, Nuklearmediziner und Strahlentherapeuten. Die Therapie besteht aus einer Kombination chirurgischer, strahlentherapeutischer und endokrinologischer Maßnahmen.

(9, Der Internist 13, 148-158 (1972))

Die Operation dient

a) der Tumorentfernung mit eventueller gleichzeitiger Lymphknotenausräumung

b) der Entfernung des gesamten Schilddrüsenparenchyms.

Um das operativ nicht entfernte Schilddrüsenrestgewebe sicher zu eliminieren, erfolgt postoperativ eine ^{131}Jod -Therapie mit einer Aktivität von 50 - 300 mCi zur selektiven Zerstörung des Schilddrüsenrestgewebes und/oder regionärer Metastasen bzw. Fernmetastasen und zwar so lange, bis eine vollständige Radiojodresektion des ^{131}Jod -anreichernden Gewebes erfolgt ist.

(9, Der Internist 13, 148-158 (1972))

Somit ist die Behandlung mit ^{131}Jod , über deren Ergebnisse die nachfolgende Literaturübersicht berichtet, ein Teil der Therapie.

2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Die folgende Literaturübersicht gibt einen kurzen Überblick über die Behandlungspläne zur Ausschaltung des Schilddrüsenrest- und Metastasengewebes sowie die daraus resultierenden klinischen Ergebnisse.

DOBYNS und MALOOF (6) berichten über die klinische Besserung, welche die Radiojodtherapie bei 10 von 50 Patienten brachte, bei denen nach totaler Thyreoidektomie Metastasen nachgewiesen waren. Dabei wurden Einzelaktivitäten bis 200 mCi und Gesamtaktivitäten von 800 mCi verabreicht.

SHELINE und MILLER (24) behandelten 23 Patienten, bei denen Tumorrestgewebe nachgewiesen oder das Schilddrüsenkarzinom rezidiert war, mit ^{131}Jod . Der Behandlungsplan bestand darin, 100 mCi ^{131}Jod pro Monat zu verabreichen und zwar solange, bis sich keine Anzeichen einer Radiojodanreicherung im Karzinomgewebe zeigten. Bei 5 der 23 Patienten wurde die Therapie nicht vervollständigt, weil sie verstarben oder weil ihr Zustand sich so verschlechterte, daß die Behandlung nicht mehr fortgesetzt werden konnte. 7 andere Patienten zeigten keine Anzeichen einer Rückbildung oder eines Stillstandes des Tumors bzw. der Metastasen. Bei 11 der 18 Patienten, bei welchen das geplante Schema vollständig zur Anwendung gelangte, hatten sich Anzeichen von Tumorrückbildung oder Tumorrückstand gezeigt.

10 Jahre nach der Therapie war es bei 7 dieser 11 Patienten zu einem erneuten Wachstum des karzinomatösen Gewebes gekommen oder sie waren zwischenzeitlich an den Tumorfolgen verstorben. 1 Patient zeigte eine tumoröse Gewebemasse, die 2 1/2 Jahre lang keine Anzeichen von Wachstum aufgewiesen hatte, und 3 Patienten boten keinerlei Anzeichen von Tumorrestgewebe.

BLAHD und NORDYKE (3) berichteten über die Erfahrungen des Radioisotope Service des Veterans Administration Center Los Angeles/Californien bei der postoperativen Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms mit ^{131}Jod . Es wurden 63 Patienten innerhalb von 10 Jahren (1949-1959) beobachtet. 31 dieser Patienten wurden dabei durch individuelle therapeutische Aktivitäten durchschnittlich 100 mCi ^{131}Jod verabreicht. 26 Patienten wurden länger als 1 Jahr beobachtet. Mit Hilfe der Scintigraphie unter TSH-Stimulation waren bei 2/3 der Patienten Metastasen nachweisbar. Die Applikation von ^{131}Jod wurde in Intervallen von ca. 4 Monaten wiederholt, bis die Metastasen ausgeschaltet waren. 10 dieser Patienten lebten bis zur Veröffentlichung dieser Studie (1960) noch, 5 Patienten wiesen einen Überlebenszeitraum von 5 Jahren auf.

BENUA, CICALÉ, SONNENBERG und RAWSON (1) führten 59 Patienten an, bei denen innerhalb von 14 Jahren - seit Oktober 1946 - 122 Einzelaktivitäten von ^{131}Jod im Rahmen der Behandlung Radiojodspeichernder metastasierender Schilddrüsenkarzinome verabreicht wurden. Die Einzelaktivitäten betrugen im Durchschnitt 194 mCi; die Gesamtstrahlenbelastung des Blutes betrug durchschnittlich 267 rad. Ernste Nebenwirkungen fanden sich dabei bei 11 % der Einzeldosisgaben. Schwere Komplikationen waren entweder mit einer mehr als 200 rad übersteigenden Ge-

samtstrahlenbelastung des Blutes verknüpft oder traten bei Verabreichung von mehr als 300 mCi auf oder ließen sich bei einer Speicherung von mehr als 150 mCi innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn nachweisen. Objektive Zeichen einer klinischen Besserung traten bei 46 % der behandelten Patienten auf und blieben bei 27 % dieser Patienten bestehen.

HAYNIE, NOFAL und BEIERWALTES (8) referierten über 200 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, welche zwischen September 1947 und Dezember 1960 mit ^{131}Jod behandelt wurden. Von 1960 bis 1961 wurden dabei Nachuntersuchungen bei 76 % dieser Patienten durchgeführt, wobei Schilddrüsenfunktions-tests, Röntgenuntersuchungen und Scintigramme als Indikatoren der Heilung zur Anwendung gekommen sind. 22 % der Patienten waren verstorben und 2 % konnten nicht nachuntersucht werden. Von denjenigen Patienten, bei welchen Radiojodspeicherung in Metastasen durch Scintigramm- bzw. Aktivitätsmessung oder beide diagnostische Methoden nachgewiesen werden konnten, waren 67 % mit regionären (Lymphknoten-) Metastasen und 53 % mit Fernmetastasen offensichtlich von ihrem Schilddrüsenkarzinom befreit. Die durchschnittliche Gesamtaktivität, die notwendig gewesen war, um Patienten mit Radiojodspeicherung im Halsbereich zu heilen, betrug ca. 150 mCi, während entfernt gelegene Metastasen eine Gesamtaktivität von 350 mCi erforderten.

SAENGER, BARRETT, PASSINO u.a. (19) berichteten über 48 Patienten, die nach chirurgischer Behandlung und Röntgenbestrahlung des Schilddrüsenkarzinoms mit ^{131}Jod behandelt wurden. Bei 19 von 48 Patienten konnte Anreicherung von Radiojod in Metastasen durch die Scintigraphie nach-

gewiesen werden; bei 26 der Patienten war eine Radiojodanreicherung nur im thyreodalen Restgewebe feststellbar. 3 Patienten zeigten keine Anreicherung von Radiojod. Es wurden Aktivitäten von 10 bis 355 mCi ^{131}Jod in 1 bis 4 Einzelgaben verabreicht. Während bei 6 von 13 Patienten der Hals vollständig von speichernden Metastasen befreit werden konnte, wurde bei 6 Patienten keine Ausschaltung speichernder Metastasen in Lungen und Knochengewebe erzielt. Von 35 Patienten im Alter unter 40 Jahren lebten bis zum Ende der Studie, d.h. nach 13-14 Jahren, 26 Patienten ohne jegliche Anzeichen eines Tumors und 8 Patienten mit nachgewiesenen Tumorzeichen; bei einem Patienten, welcher Selbstmord begangen hatte, konnten bei der Sektion keine Anzeichen eines Schilddrüsenkarzinoms-Rezidivs bzw. von Metastasen festgestellt werden.

TUBIANA, PEREZ, PARMENTIER und MANNIER (22) referierten über 147 Fälle, welche länger als 5 Jahre verfolgt worden waren (1968). Von 48 inoperablen oder unvollständig operierten Patienten überlebten 18 Patienten 5 Jahre; nach 10 Jahren lebten von 17 Überwachten nur noch 3. Bei 79 Patienten mit Metastasen war in 28 Fällen keine Radiojodaufnahme zu erzielen; letztere Patienten starben alle innerhalb von 5 Jahren. Von den restlichen 51 Fällen überlebten 55 % 5 Jahre, 41 % 7 Jahre, 28 % 10 Jahre und 22 % 12 Jahre, wobei anscheinend bessere Ergebnisse bei Lungenmetastasen gegenüber Knochenmetastasen zu verzeichnen waren. Einige Patienten lebten länger als 17 Jahre, sodaß eine entgeltliche Heilung diskutiert wurde.

VARMA, BEIERWALTES, NOFAL, NISHIYAMA und COOO (23) berichteten über 263 Patienten, welche zwischen 1947 und 1964

mit ^{131}Jod behandelt und durchschnittlich 6.3 Jahre nachkontrolliert worden waren. Die therapeutische ^{131}Jod -Aktivität betrug dabei zumeist zwischen 100 und 149 mCi; bei nachgewiesener Metastasierung belief sie sich auf 150 bis 199 mCi; sie überstieg bei unter 30-jährigen nicht 500 mCi, bei älteren Patienten nicht 800 mCi. Ältere Patienten (40-jährige und darüber), die mit ^{131}Jod nachbehandelt worden waren, hatten eine deutlich längere Überlebenszeit als die nur operierten Patienten der Kontrollgruppe. Die Überlebenszeit von Kranken, deren Schilddrüsenscintigramm sich nach Radiojodtherapie nicht veränderte, war signifikant kürzer. Metastasen außerhalb der Halsregion verschlechterten die Prognose, welche durch Absiedelungen innerhalb der Halsregion nicht beeinflusst wurde. Knöcherne Metastasen waren prognostisch ungünstiger als pulmonale oder lymphonoduläre Metastasen.

3. F R A G E S T E L L U N G

Wie schon in der Einleitung und Literaturübersicht dargestellt, kommen zur Behandlung der Schilddrüsenmalignome operative und strahlentherapeutische Maßnahmen infrage. Es wurde das strahlentherapeutische Vorgehen verschiedenster Autoren dargelegt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Kriterien zur Abschätzung der Strahlendosis bei Radiojodtherapie zur Ausschaltung der Schilddrüse, des Primär-Tumors bzw. seiner Metastasen exakt zu definieren bzw. abzuklären, von welchen Faktoren die Höhe einer Dosis beeinflusst wird, die zur Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe und von radiojodspeichernden Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms erforderlich ist.

Unter anderem ist zu prüfen, wieviel Aktivität ^{131}Jod in mCi einem Patienten verabreicht werden muß, um die erforderliche Dosis im Tumorgewebe zu erreichen. Dabei muß man auf jeden Fall versuchen, die Gesamtkörperstrahlenbelastung so gering wie möglich zu halten, was wiederum eine Begrenzung für eine erfolgreiche Therapie bedeuten kann.

Die Dosis und damit auch die biologische Wirkung einer bestimmten Aktivität von ^{131}Jod läßt sich mit folgender Gleichung beschreiben:

$$\text{Aktivität in mCi} = \frac{D_{\text{rad}} \cdot G_{\text{kg}}}{F \cdot \text{HWZ} \cdot U_{\text{max}\%}} \quad (17, \text{ Nuclear-Med. 1, 143})$$

bzw.

$$D_{\text{rad}} = \frac{A_{\text{mCi}} \cdot F \cdot \text{HWZ} \cdot U_{\text{max}\%}}{G_{\text{kg}}}$$

wobei:

D = angestrebte Dosis in rad
G = Schilddrüsengewicht in kg
HWZ = effektive Halbwertszeit von ^{131}J
 U_{max} = ^{131}J -Aufnahme im Schilddrüsengewebe
A = Aktivität in mCi
F = Umrechnungsfaktor

Aus obiger Gleichung geht hervor, daß die ^{131}Jod -Aufnahme im Gewebe, das Schilddrüsen- bzw. Metastasengewicht und die effektive Halbwertszeit des Radiojods die entscheidenden Faktoren für die Höhe der Radiojoddosis sind.

Schwieriger ist jedoch die Bestimmung der Schilddrüsen- gewichte und noch problematischer die Bestimmung des Gewichtes des ^{131}Jod -speichernden Gewebes in Metastasen. Im methodischen Teil werden Formeln zur Berechnung des Volumens bzw. Gewichtes von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasengewebe angegeben. Es versteht sich von selbst, daß die über diese Formeln errechneten Werte mit einer gewissen Fehlerquote behaftet sind.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß sich die vor der ^{131}Jod -Behandlung gemessenen effektiven Halbwertszeiten unter Therapie verändern können; siehe hierzu Abbildung 6 und 7.

4. SCHILDDRÜSENKARZINOM - DIAGNOSTIK UND THERAPIE

4.1. Häufigkeit - Morbidität - Prognose

Das Schilddrüsenkarzinom gehört zu den seltenen Tumoren und steht in der Bundesrepublik Deutschland an 11. Stelle der Krebstodesfälle (Jahr 1976).

Die Morbidität unterliegt jedoch regionalen Schwankungen und wird im Mittel mit 0.01 - 0.03 %, die Häufigkeit im Sektionsgut mit 0.4 - 2.7 % der Malignome oder mit 0.02 - 1.3 % der Sektionen angegeben (9).

Die Prognose des Einzelfalls hängt ab:

- 1) vom histologischen Tumortyp, wobei die durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit beim papillären Schilddrüsenkarzinom mit etwa 85 % sehr gut ist, während beim follikulären Schilddrüsenkarzinom die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 50 % und bei undifferenzierten Karzinomen bei 20 - 50 % liegt.
- 2) vom klinischen Stadium der Erkrankung, d.h. von der Tumorausbreitung und dem Vorliegen von Metastasen.
- 3) vom Lebensalter des Patienten (15).

4.2. Histologische Klassifizierung von Schilddrüsenmalignomen

Die WHO, die bis auf wenige Details identisch mit der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie ist, benutzt die in Tabelle 1 angeführte histologische Einteilung.

Die differenzierten Karzinome, d.h. die papillären und follikulären Tumoren, zeigen hinsichtlich ihres histologischen Aufbaues und der Funktion große Ähnlichkeit mit dem normalen Schilddrüsenparenchym. Follikuläre Karzinome metastasieren bevorzugt hämatogen in Lunge und Knochen, papilläre Karzinome dagegen weisen eine frühzeitige lymphogene Ausbreitung auf.

Tumor-Typ	Tumor-Gruppe
Follikuläres Adeno-Ca	Differenziertes Ca
Papilläres Adeno-Ca	
Kleinzelliges Ca	Undifferenziertes Ca
Spindelzelliges Ca	
Polymorphzelliges Ca	
Medulläres Ca	Karzinome der C-Zellen
Fibrosarkom	Sarkome
Spindelzellsarkom	
Lymphosarkom	
Hämangioendotheliom	
Osteo- oder Osteochondro- sarkom	

Tabelle 1: Histologische Klassifizierung von Schilddrüsen-malignomen nach der Einteilung der WHO (1974).

4.3. Nuklearmedizinische Diagnostik (in vivo-Diagnostik) von Schilddrüsenmalignomen und deren Metastasen

Während man bei der Routinescintigraphie heute überwiegend das kurzlebige Radionuklid ^{99m}Tc in Form von ^{99m}Tc -Pertechnetat verwendet, sollte man zur Diagnostik von Schilddrüsenmetastasen unbedingt ^{131}Jod verwenden. Die Gründe hierfür werden später angeführt.

4.3.1. Tumorverdacht bei fehlender Nuklid-Anreicherung (negative Tumorscintigraphie)

Bei fehlender oder verminderter Speicherung im Scintigramm ("kalter" Knoten) ist dieser Befund verdächtig und es bedarf entsprechend der Klinik einer weiteren zytologischen oder histologischen Abklärung, da dieser Befund für sich allein betrachtet keine Unterscheidung von Benignität und Malignität erlaubt.

4.3.2. Tumornachweis durch Nuklid-Anreicherung (positive Scintigraphie)

Gelingt der Nachweis von radiojodspeicherndem dystopen Schilddrüsengewebe außerhalb der medianen embryonalen Entwicklungsbahn, so kann mit Sicherheit die Diagnose einer metastasierenden Struma maligna gestellt werden.

- a. Früher kam überwiegend die exogene TSH-Stimulation mit 2 - 3 Injektionen von 2,5 - 10 IE TSH zum Einsatz.
- b. Heute nutzt man überwiegend die endogene TSH-Stimulation nach Schilddrüsen-Resektion und Hormonkarenz, wodurch es zu einer vermehrten endogenen TSH-Ausschüttung kommt.

Gesucht wird im Lokalscintigramm nach speicherndem

Schilddrüsenrestgewebe und im Ganzkörperscintigramm nach speichernden Metastasen (11).

Mit dem ^{131}Jod -Speicherungstest wird deren Aufnahme-fähigkeit quantifiziert und die Ergebnisse mit dem präoperativen Befund verglichen.

4.3.3. Postoperative Diagnostik mit ^{131}Jod

Zum Nachweis speichernden Gewebes wird 1 - 3 Wochen postoperativ ein Radiojodtest durchgeführt. Es besteht aus der Messung der ^{131}Jod -Speicherung über der Schilddrüse, einem lokalen Scintigramm, das gegebenenfalls durch ein übersteuertes, kontrast-moduliertes Scintigramm ergänzt wird, um gering speichernde Herde zu erkennen; ferner aus einem Ganzkörperscintigramm mit einer Scintillationskamera oder einem Doppelkopfcanner.

Diese Untersuchung sollte unbedingt mit ^{131}Jod und nicht mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ durchgeführt werden. Die Gründe hierfür sind folgende:

- a) Das Speicherungsverhalten von Schilddrüsentumoren gegenüber $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und ^{131}Jod ist nicht immer identisch.
- b) Tiefer liegende Herde lassen sich besser mit ^{131}Jod erkennen (Gewebe-Halbwertsschicht für die Gammastrahlung des ^{131}Jod : ca. 7 cm, für die Gammastrahlung des $^{99\text{m}}\text{Tc}$: 4,5 cm).
- c) Es kann eine exakte Berechnungsgrundlage für eine eventuell durchzuführende Radiojodtherapie erhalten werden (11).

4.4. Therapie der malignen Schilddrüsentumoren

Zur Behandlung der Schilddrüsenmalignome stehen 4 Verfahren zur Verfügung, die kombiniert eingesetzt werden:

- 1) Die chirurgische Entfernung
- 2) Die Radiojodtherapie
- 3) Die externe Strahlenbelastung
- 4) Die Schilddrüsenhormontherapie
- 5) Die Chemotherapie

4.4.1. Die chirurgische Entfernung

Im Vordergrund der Behandlungsmaßnahmen der malignen Schilddrüsentumoren steht die Operation. Ihre Ziele sind einmal die Tumorresektion und die lokale Lymphknotenentfernung. Zusätzlich soll auch das gesunde Schilddrüsenparenchym ausgeschaltet werden. Durch die Wirkung des thyreotropen Hormons am eventuell verbliebenen Tumorgewebe bzw. den Metastasen wird die Radiojodaufnahme um etwa das fünffache gesteigert und dadurch in einem Teil der Fälle der Nachweis und die Behandlung des malignen Gewebes möglich. (14)

4.4.2. Die Radiojodtherapie

4.4.2.1. Indikation zur Radiojodtherapie

Indikationen zur Radiojodtherapie sind:

- 1) Totale Ausschaltung der Schilddrüse bzw. Zerstörung des Restparenchyms, wenn unbekannt ist, ob das Tumorgewebe in toto entfernt wurde.
- 2) Zerstörung eines nicht radikaloperablen, jedoch ¹³¹Jod-speichernden Primärtumors.

- 3) Zerstörung des Restparenchyms, wenn Verdacht auf lymphogene, intrathyreoidale Ausbreitung besteht.
- 4) Strahlentherapie von speichernden Lokal- und/oder Fernmetastasen (9).

Eine ^{131}J -Therapie wird nicht durchgeführt:

- 1) Wenn eine ausreichende Dosis nicht zu erzielen ist.
- 2) Bei entdifferenzierten, nicht speichernden Tumoren oder lokalen Komplikationen, die eine kurative oder palliative externe Strahlentherapie vorrangig erfordern.
- 3) Bei reduziertem Allgemeinzustand und fortgeschrittenem Alter (9).

4.4.2.2. Durchführung der ^{131}J -Therapie

Um die Strahlenschutzverordnung über den Umgang mit offenen radioaktiven Substanzen einzuhalten, darf die Radiojodtherapie der Schilddrüsenmalignome nur auf dafür geeigneten Spezialstationen mit Abklinganlagen durchgeführt werden und die Patienten müssen so lange auf der Abteilung verbleiben, bis die Aktivität ausgetrennt oder abgeklungen ist.

Die Durchführung kann in unterschiedlicher Weise erfolgen:

1) Als fraktionierte Behandlung

Hier werden entsprechend den klinischen Erfahrungen im Intervall von 2 - 4 Monaten 50 - 200 mCi so lange verabreicht, bis kein speicherndes Gewebe mehr nachgewiesen werden kann. Bei Gaben bis zu 150 mCi kann diese Behandlung bis zu 6 mal im Jahr, bei Gaben von 200 mCi bis zu 4 mal im Jahr wiederholt werden. (11)

Dieses Vorgehen wird unter der Vorstellung gewählt, zuerst die gut speichernden Herde auszuschalten, um anschließend auch die weniger speichernden Metastasen zu treffen. Unberücksichtigt bleibt bei diesem Verfahren, daß in jedem Falle alles speichernde Gewebe von der Strahlung des aufgenommenen ^{131}Jod getroffen und je nach Speicherungsfähigkeit mehr oder weniger hoch bestrahlt wird. Dies bringt das Risiko einer Unterdosierung mit nur teilweiser Schädigung und erhaltener Erholungsfähigkeit mit sich. Ferner ist diese Art der Behandlung eventuell nicht nur ohne kurativen oder palliativen Effekt, sondern auch für den Patienten schädlich; wenn eine wirkungsvollere externe Strahlentherapie dadurch verzögert wird (11).

Auch kann die in kurzen Intervallen häufig wiederholte ^{131}Jod -Therapie nicht ohne Wirkung auf das hämatopoetische System bleiben, das aber im Hinblick auf die Immunabwehr, eine externe Strahlentherapie oder eventuelle Chemotherapie geschont werden muß (11).

2) Als Einzeitbehandlung:

Es wird angestrebt, das radiojodspeichernde Gewebe durch eine einmalige Gabe von ^{131}Jod zu eliminieren. Als Berechnungsgrundlage für die erforderliche Aktivität (mCi) wird eine Strahlendosis von 40000 - 100000 rad gesetzt. Wir geben dieser kurzdauernden, den Patienten zeitlich wenig belastenden Methode gegenüber einer fraktionierten Behandlung den Vorzug.

Dies gilt sowohl für die primäre Behandlung als auch für die Therapie neu auftretender speichernder Metastasen. Dabei müssen selbstverständlich die Toleranzdosen für das hämatopoetische System und den gesamten Körper berücksichtigt werden (11).

4.4.2.3. ^{131}Jod -Therapie von inoperablen, jodspeichernden Schilddrüsenmalignomen und deren Metastasen

Jahrelang war man im Anbetracht der problematischen Dosimetrie der Radiojodbehandlung von Schilddrüsenmalignomen und Fernmetastasen (Feststellung der Tumorgröße, exakte Ermittlung der Radiojodspeicherung in den Metastasen und Bestimmung der effektiven Halbwertszeit) bestrebt, die Radiojodtherapie mit Einzeldosen von 100 bis 250 mCi ^{131}Jod durchzuführen. Die Applikation derartiger Mengen erfolgte im Abstand von 2 bis 4 Monaten innerhalb eines Jahres im Sinne einer kurativen ^{131}Jod -Therapie in der Hoffnung den Tumor gänzlich auszuschalten. Wurde dies nicht erreicht, versuchte man, in der Folge nur mehr ein- bis zweimal pro Jahr eventuell durch Applikation etwas geringerer Dosen eine Tumorprogredienz im Sinne einer Palliativtherapie zu bewirken. In der letzten Zeit haben sich manche Arbeitsgruppen mit einer exakten Dosimetrie und damit einer exakteren Ermittlung der therapeutisch optimalen Dosis von ^{131}Jod beschäftigt (19). Jedoch auch auf die Dauer gesehen können nicht unbegrenzt hohe Dosen von ^{131}Jod appliziert werden, da dies zu irreversiblen Knochenmarksschädigungen führen kann.

Man sollte primär versuchen, durch hohe Dosen von ca. 40000 bis 100000 rad das jodspeichernde Tumorgewebe möglichst radikal zu eliminieren. Ob dieses Ziel erreichbar ist, zeigt oft erst der weitere Verlauf.

4.4.3. Die externe Strahlentherapie

Die externe Strahlenbehandlung wird im Anschluß an die Operation und/oder Radiojodtherapie mit Tumordosen bis zu 6000 rad über 6 Wochen durchgeführt. Sie erstreckt sich auf die Schilddrüsenregion und die Lymphbahnen im Halsbereich und oberen Mediastinum. Weitere Indikationen

sind inoperabel anaplastische Tumoren primär oder nach Palliativresektion, sowie Tumorrezidive und Fernmetastasen in Kombination mit operativen Maßnahmen (19).

4.4.4. Die Schilddrüsenhormontherapie

Die Schilddrüsenhormontherapie ist erforderlich, um die euthyreote Stoffwechsellaage nach Thyreoidektomie wiederherzustellen und um gleichzeitig durch Unterdrückung der TSH-Produktion dessen Wachstumsstimulation auszuschalten. Die Substitution muß lebenslang durchgeführt und vor der Verabreichung von Radiojod jeweils zeitgerecht abgesetzt werden, damit dann unter vermehrter TSH-Sekretion die Jodaufnahme des Tumorgewebes erhöht ist (10, Münchr. med. Wschr. 33 (1970).

5. P A T I E N T E N G U T

Zwischen dem 1.1.1958 und dem 1.4.1976 wurde bei 228 Patienten in der Münchner Universitäts-Klinik nach Strumektomie wegen Schilddrüsenkarzinoms eine Radiojodtherapie zur Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes sowie zur Behandlung von Metastasen durchgeführt.

5.1. Zahl und Geschlechtsverteilung der Patienten

Von den im oben angeführten Zeitraum mit Radiojod behandelten Patienten waren 78 Männer und 150 Frauen; somit bestand ein Geschlechtsverhältnis von 1:1.92.

5.2. Alter der Patienten

Bei unseren behandelten Patienten lag der Altersgipfel sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zwischen 60 und 70 Jahren. Die Altersverteilung bei Therapiebeginn zeigt Tabelle 2. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

5.3. Histologische Befunde

Von den oben angegebenen Kollektiv von 228 Patienten lagen bei 202 Patienten exakte histologische Befunde vor, die in Tabelle 3 angegeben sind.

sind inoperabel anaplastische Tumoren primär oder nach Palliativresektion, sowie Tumorrezidive und Fernmetastasen in Kombination mit operativen Maßnahmen (19).

4.4.4. Die Schilddrüsenhormontherapie

Die Schilddrüsenhormontherapie ist erforderlich, um die euthyreote Stoffwechsellaage nach Thyreoidektomie wiederherzustellen und um gleichzeitig durch Unterdrückung der TSH-Produktion dessen Wachstumsstimulation auszuschalten. Die Substitution muß lebenslang durchgeführt und vor der Verabreichung von Radiojod jeweils zeitgerecht abgesetzt werden, damit dann unter vermehrter TSH-Sekretion die Jodaufnahme des Tumorgewebes erhöht ist (10, Münchr. med. Wschr. 33 (1970)).

5. P A T I E N T E N G U T

Zwischen dem 1.1.1958 und dem 1.4.1976 wurde bei 228 Patienten in der Münchner Universitäts-Klinik nach Strumektomie wegen Schilddrüsenkarzinoms eine Radiojodtherapie zur Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes sowie zur Behandlung von Metastasen durchgeführt.

5.1. Zahl und Geschlechtsverteilung der Patienten

Von den im oben angeführten Zeitraum mit Radiojod behandelten Patienten waren 78 Männer und 150 Frauen; somit bestand ein Geschlechtsverhältnis von 1:1.92.

5.2. Alter der Patienten

Bei unseren behandelten Patienten lag der Altersgipfel sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern zwischen 60 und 70 Jahren. Die Altersverteilung bei Therapiebeginn zeigt Tabelle 2. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

5.3. Histologische Befunde

Von den oben angegebenen Kollektiv von 228 Patienten lagen bei 202 Patienten exakte histologische Befunde vor, die in Tabelle 3 angegeben sind.

Alter	-20	-30	-40	-50	-60	-70	70+
N=228	5	18	21	30	55	59	40
%	2.2	7.9	9.2	13.1	24.2	25.9	17.5
Frauen							
N=150	3	10	13	21	38	39	26
%	1.3	4.4	5.7	9.2	16.7	17.1	17.4
Männer							
N= 78	2	8	8	9	17	20	14
%	0.9	3.5	3.5	3.9	7.5	8.8	6.1

Tabelle 2: Altersverteilung der ausgewerteten Patienten vor Beginn der Therapie. N=228, davon 150 Frauen, 78 Männer; Prozentzahlen bezogen auf N=228.

N gesamt: 202	N	%
Hürthle-Zell-Ca	22	11
Papilläres-Adeno-Ca	36	18
Follikuläres-Adeno-Ca	43	21
Sklerosierendes-Adeno-Ca	19	9
Solides-Ca	13	6.5
Medulläres-Ca	16	8
Riesenzelliges-Ca	7	3.5
Kleinzelliges-Ca	5	2.5
Anaplastisches-Ca	12	6
Sarkome	16	8
Gemischte Tumoren		
Teils follik.-, teils papill. Ca	8	4
Solid-anaplastisches Ca	1	0.5
Follikulär-solides Ca	2	1
Follikulär-anaplastisches Ca	1	0.5
Papillär-anaplastisches Ca	1	0.5

Tabelle 3: Histologische Klassifizierung der beim Patientenkollektiv erhobenen Befunde.

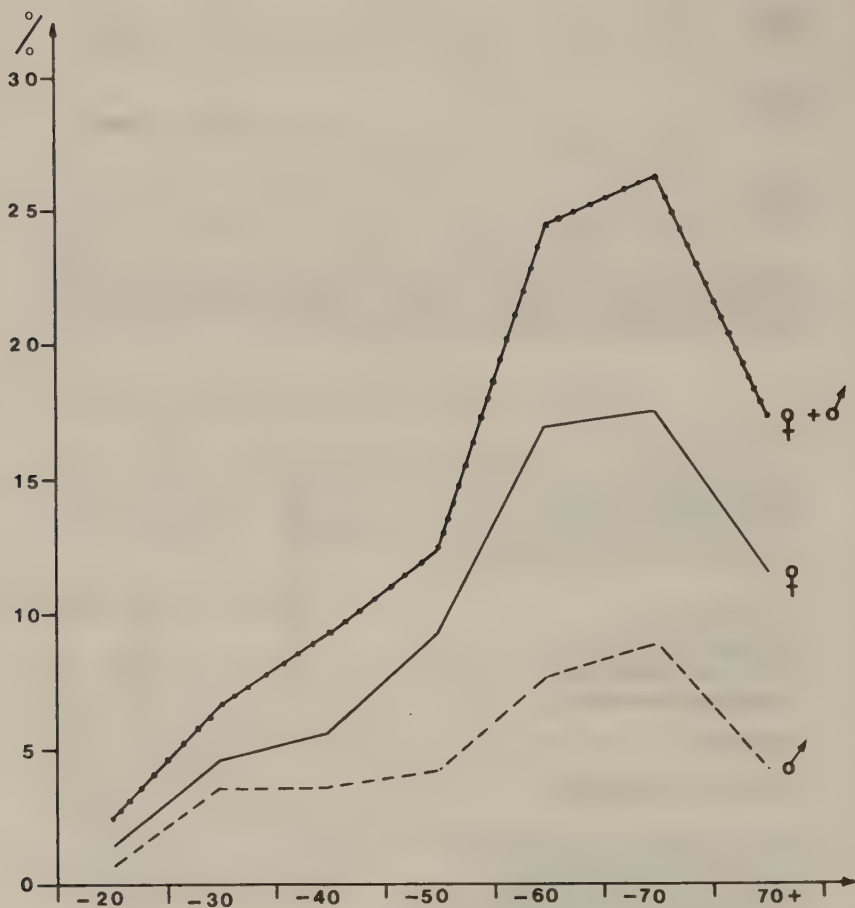


Abbildung 1: Altersverteilung bei Therapiebeginn mit dem Ziel der Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasengewebe für Frauen (—) und Männer (---) getrennt, sowie für beide Geschlechter zusammen (-.-.-)

5.4. Auftreten von Metastasen

Im Verlauf der Krankheit wurden bei 92 von 228 Patienten Metastasen bekannt, d.h. in 40,3 % der Fälle.

Davon zeigten 42 Patienten (45.6 %) radiojodspeichernde Metastasen und 46 Patienten (50.0 %) nicht-radiojodspeichernde Metastasen; 4 Patienten (4.4 %) wiesen sowohl speichernde als auch nichtspeichernde Metastasen auf. Am häufigsten waren dabei die Lungen und das Skelett betroffen.

5.5. Untersuchung der Patienten

Die Patienten wurden durch Aufarbeiten der Daten der Krankenblätter, durch Aufarbeiten der Röntgenbilder, durch Auswertung von Scintigrammen getrennt für Schilddrüsenrestgewebe und Metastasen untersucht.

Die verabreichte Aktivität betrug bei 13 % von 228 Patienten weniger als 100 mCi, bei 76 % 100 bis 200 mCi (davon 36 % 100 bis 150 mCi und 40 % 200 mCi) und bei 11 % mehr als 200 mCi bei der ersten Behandlung.

5.6. Nachuntersuchungen

Nach jeder Radiojodtherapie von Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen wird mit ^{131}Jod geprüft, ob das Schilddrüsenrestgewebe bzw. die Metastasen noch speichern oder ob sie bereits völlig ausgeschaltet sind.

Anfangs werden Kontrollen in viertel- bis halbjährigen

Abständen in ausreichend ausgerüsteten Zentren durchgeführt; bei Rezidivfreiheit über 2 Jahre folgen halb- bis einjährige Kontrollabstände.

5.4. Auftreten von Metastasen

Im Verlauf der Krankheit wurden bei 92 von 228 Patienten Metastasen bekannt, d.h. in 40,3 % der Fälle.

Davon zeigten 42 Patienten (45.6 %) radiojodspeichernde Metastasen und 46 Patienten (50.0 %) nicht-radiojodspeichernde Metastasen; 4 Patienten (4.4 %) wiesen sowohl speichernde als auch nichtspeichernde Metastasen auf. Am häufigsten waren dabei die Lungen und das Skelett betroffen.

5.5. Untersuchung der Patienten

Die Patienten wurden durch Aufarbeiten der Daten der Krankenblätter, durch Aufarbeiten der Röntgenbilder, durch Auswertung von Scintigrammen getrennt für Schilddrüsenrestgewebe und Metastasen untersucht.

Die verabreichte Aktivität betrug bei 13 % von 228 Patienten weniger als 100 mCi, bei 76 % 100 bis 200 mCi (davon 36 % 100 bis 150 mCi und 40 % 200 mCi) und bei 11 % mehr als 200 mCi bei der ersten Behandlung.

5.6. Nachuntersuchungen

Nach jeder Radiojodtherapie von Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen wird mit ¹³¹Jod geprüft, ob das Schilddrüsenrestgewebe bzw. die Metastasen noch speichern oder ob sie bereits völlig ausgeschaltet sind.

Anfangs werden Kontrollen in viertel- bis halbjährigen

Abständen in ausreichend ausgerüsteten Zentren durchgeführt; bei Rezidivfreiheit über 2 Jahre folgen halb- bis einjährige Kontrollabstände.

6. M E T H O D I K

6.1. Berechnung der Aktivität

Die von uns verwendete Methode zur Ermittlung der Schilddrüsenausschaltungsaktivität und der Aktivität zur Ausschaltung von Metastasen bei der Radiojodtherapie lehnt sich an die von J. Numberger für die Radiojodtherapie der Thyreotoxikose erarbeitete Formel an. Die Aktivitätsberechnung bei der Radiojodtherapie geht davon aus, daß durch das Schilddrüsenvolumen, die maximale Speicherung und effektive Halbwertszeit von ^{131}Jod in der Schilddrüse sowie die im Mittel pro Kernumwandlung in der Schilddrüse absorbierte Energie die Strahlendosis bestimmt und die für eine bestimmte therapeutische Dosis erforderliche Aktivität nach den physikalischen und mit Hilfe eines Radiojodtestes nach den biologischen Daten vorausberechnet wird.

Die Dosis ist definiert als absorbierte Energie pro Gramm Gewebe. Die absorbierte Energie errechnet sich als die Energie aller Zerfälle (zwischen der Zeit 0 und der Zeit ∞) der im Gewebe durch Kernumwandlung entstandenen radioaktiven Kerne.

Das Zerfallsgesetz lautet:

$$\frac{dN}{dt} = - \frac{\ln 2}{T_e} \cdot N_0 \qquad N_0 = - \frac{T_e}{\ln 2} \cdot \frac{dN}{dt}$$

Da aber nur ein Teil der Strahlung im Gewebe absorbiert wird, kommt ein Faktor $U_{\max}(\%)$ hinzu, der das Speicherungsmaximum in Prozent der verabreichten Aktivität bedeutet.

Somit ergibt sich also:

$$N_0 \cdot U_{\max}/100 = - \frac{T_e}{\ln 2} \cdot \frac{dN}{dt} \cdot \frac{U_{\max}}{100}$$

Der Quotient $(-\frac{dN}{dt})$ entspricht der verabreichten Aktivität A in mCi zur Zeit $t = t_0 = 0$.

Damit gilt für die Dosis:

$$D_{\text{rad}} = \frac{1}{G(\text{kg})} \cdot \frac{U_{\max}}{100} \cdot \frac{T_e}{\ln 2} \cdot A \cdot E \cdot K$$

wobei E die Energie der Einzelkernumwandlung, T_e die effektive Halbwertszeit von ^{131}Jod in der Schilddrüse in Tagen und G das Schilddrüsengewicht in kg bedeuten. Die im Mittel pro Kernumwandlung absorbierte Gesamtenergie in der Schilddrüse (β und γ) beträgt 0.224 MeV. Mit Umrechnungsfaktoren

$$1 \text{ d (Tag)} = 8.64 \cdot 10^4 \text{ sec}$$

$$1 \text{ mCi} = 3.7 \cdot 10^7 \text{ Kernumwandlungen/sec}$$

$$1 \text{ MeV} = 1.602 \cdot 10^{-13} \text{ J}$$

$$1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ J/kg} \text{ ergibt sich}$$

$$D_{\text{rad}} = 8.64 \cdot 10^4 \cdot 3.7 \cdot 10^7 \cdot 0.224 \cdot 1.602 \cdot 10^{-13} \cdot 10^2 \cdot 10^{-2}$$

$$\frac{A(\text{mCi}) \cdot U_{\max}(\%) \cdot T_e(\text{d})}{G(\text{kg})} =$$

$$D_{\text{rad}} = 0.165 \frac{A(\text{mCi}) \cdot U_{\text{max}}(\%) \cdot T_e(\text{d})}{G(\text{kg})}$$

6.2. Berechnung des Volumens bzw. Gewichtes von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasengewebe

Das Schilddrüsenrestgewebe kann in erster Näherung als Rotationsellipsoid beschrieben werden. So läßt sich sein Volumen nach der Formel $V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$ errechnen, wobei r ersetzt wird durch die Halbachsen a ; b ; c . Die Halbachsen werden am Szintigramm abgemessen.

Da für das spezifische Gewicht des Schilddrüsenrestgewebes 1 g/cm^3 angenommen wird, kann das Schilddrüsenrestgewebegewicht mit dem errechneten Volumen gleichgesetzt werden. Die gleiche Formel wird angewandt, um das Gewicht der Metastasen in platten Knochen (Becken, Schädelkalotte, Sternum) zu berechnen, lediglich mit dem Unterschied, daß dabei als Durchmesser der kleinste Durchmesser der durch das Scintigramm abgebildeten Figur verwendet wird.

Lungenmetastasen, deren Scintigrammfigur Kugelgestalt annahm und deren Durchmesser kleiner als 1 cm war, wurden als diffus bezeichnet.

Bei denjenigen Metastasen, deren Scintigrammfigur keine Kugelgestalt angenommen hatte, z.B. Lungen- und Knochen-Metastasen, wurde das Volumen mit Hilfe eines Ellipsoid-Modells berechnet:

$$V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c,$$

wobei a die größere und b und c die kleineren Halbachsen waren.

6.3. Messung der Halbwertszeit unter Therapie

Mit einem Dosisleistungsmeßgerät (Firma Jordan Electronics, Modell AGB-10KG) wird in 1m Abstand von der Schilddrüse die Dosisleistung (J°) in mR/h gemessen. Über einen Kalibrierfaktor konnte die Aktivität angegeben werden. Meßgenauigkeit des Verfahrens ca. $\pm 30\%$. Die Messung der Dosisleistung erfolgte am ersten, vierten und achten Tag nach der Radiojodtherapie.

Auf halblogarithmischem Papier wird auf der Abszisse die Zeit in Tagen, auf der Ordinate die Dosisleistung (J°) oder die Aktivität (da $J^\circ \left(\frac{\text{mR}}{\text{h}}\right) \sim A(\text{mCi})$) aufgetragen. Die aufgetragenen Werte werden durch eine Gerade verbunden, aus der dann die Halbwertszeit abzulesen ist.

7. ERGEBNISSE

7.1. Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität im Schilddrüsenrestgewebe vor Beginn der Radiojodtherapie

Nach Auswertung der anhand der Krankengeschichten gewonnenen Daten findet man für das Schilddrüsenrestgewebe vor Beginn der Therapie eine Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität, wie in Abbildung 2 dargestellt. Es konnten 221 Patienten berücksichtigt werden. Das Maximum der Speicherung lag zwischen 20 und 30 %.

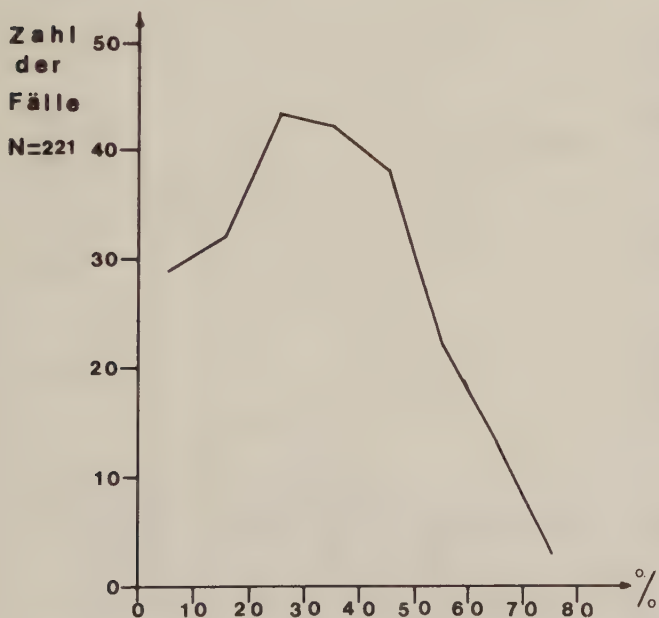


Abbildung 2: Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität, die bei Patienten in ihrem Schilddrüsenrestgewebe vor Beginn der Radiojodtherapie angereichert wurde.

7.2. Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität im Metastasengewebe vor Beginn der Radiojodtherapie

Wie für das Schilddrüsenrestgewebe erfolgte auch eine Aufstellung der Speicherung der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität im Metastasengewebe vor Beginn der Radiojodtherapie, siehe Abbildung 3.

Im Gegensatz zum Schilddrüsenrestgewebe speichert das Metastasengewebe weniger ^{131}Jod . Das Maximum der Speicherung lag zwischen 5 und 10 %. Speicherungen über 25 %, wie sie für das Schilddrüsenrestgewebe der Regelfall sind, kamen in dem untersuchten Kollektiv nicht vor.

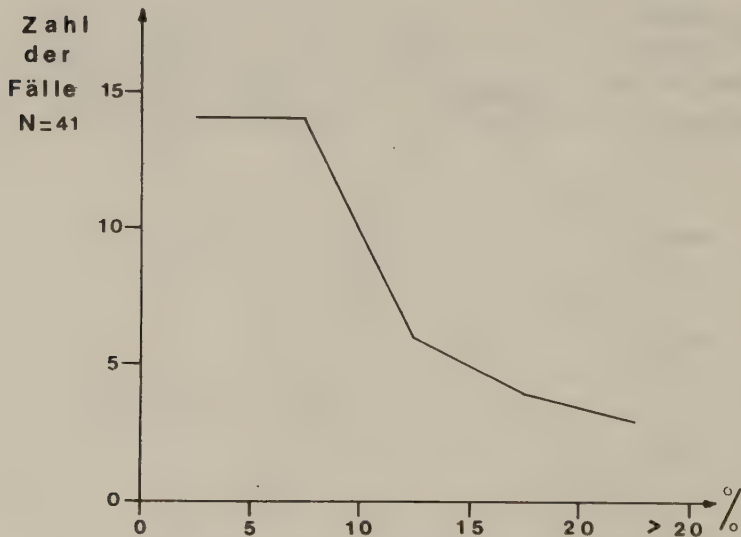


Abbildung 3: Speicherung in Prozent der verabreichten ^{131}Jod -Aktivität, die im Metastasengewebe einer Anzahl von Patienten vor Beginn der Radiojodtherapie angereichert wurde.

7.3. Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenrestgewebes

Das Gewicht des Schilddrüsenrestgewebes wurde nach der unter 6.2. beschriebenen Methode bestimmt. Hierzu mußten anhand der vorliegenden Schilddrüsen-Scintigramme die beiden ellipsoiden Durchmesser des abgebildeten Schilddrüsen-
gewebes ausgewertet werden.

Zur Auswertung kamen vom Gesamtkollektiv der 228 Patienten lediglich 203 Patienten, da die übrigen diagnostischen Daten der verbleibenden 25 Patienten nicht vollständig waren. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Schilddrüsenrestgewebegewichtes, mit einem mittleren Gewicht um 10 - 20 g. Gewichte über 100 g konnten nicht beobachtet werden.

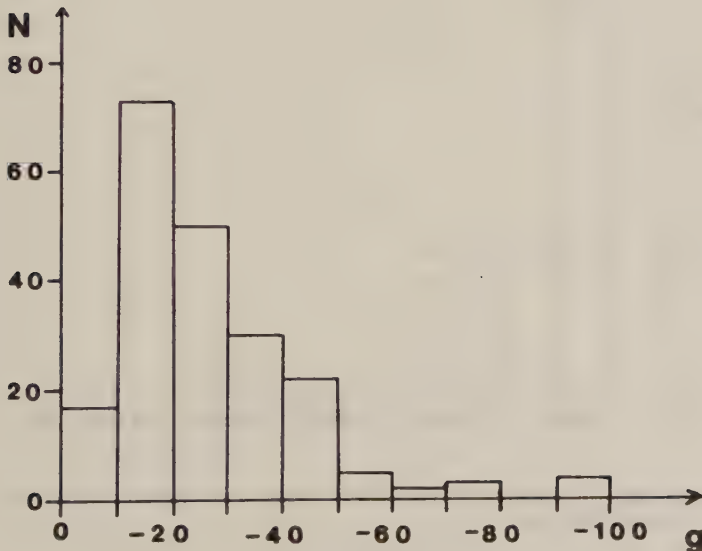


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Gewichtes des Schilddrüsenrestgewebes

7.4. Häufigkeitsverteilung des Gewichtes des Metastasengewebes

Die Gewichtsbestimmung des Metastasengewebes erfolgte analog der des Schilddrüsenrestgewebes. Bei 58 beobachteten radiojosppeichernden Metastasen fand sich eine Gewichtsverteilung, wie sie Abbildung 5 zeigt. Das Gewicht der Metastasen reichte bis 300 g, das mittlere Gewicht lag bei ca. 30 - 60 g.

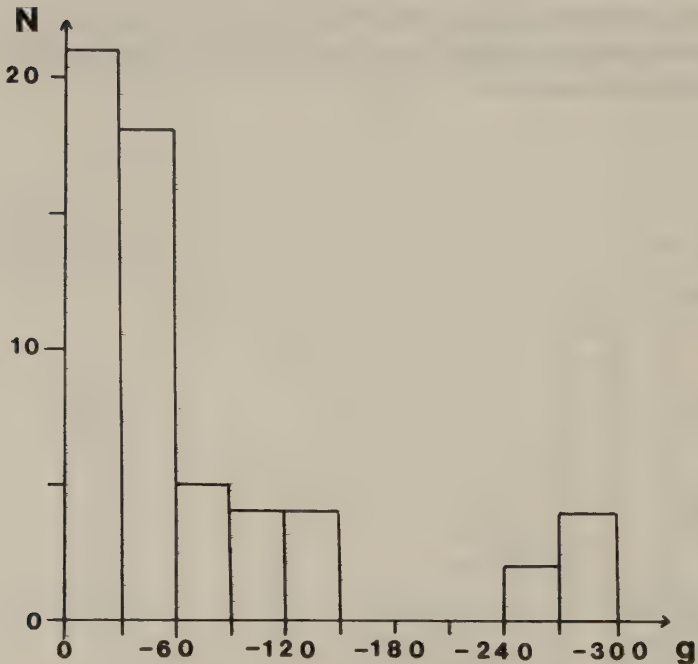


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Gewichtes des Metastasengewebes

7.5. Verteilung der Halbwertszeiten im ^{131}Jod -Test

Die Halbwertszeiten, die im ^{131}Jod -Test bei 200 Patienten berechnet wurden, sind folgende:

1 - 2 Tage bei 17 Patienten (8,5 %), 2 - 3 Tage bei 14 Patienten (7 %), 3 - 4 Tage bei 22 Patienten (11 %), 4 - 5 Tage bei 144 Patienten (72 %), 5 - 6 Tage bei 2 Patienten (1 %) und 6 - 7 Tage bei einem Patienten (0,5 %) siehe auch Abbildung 6.

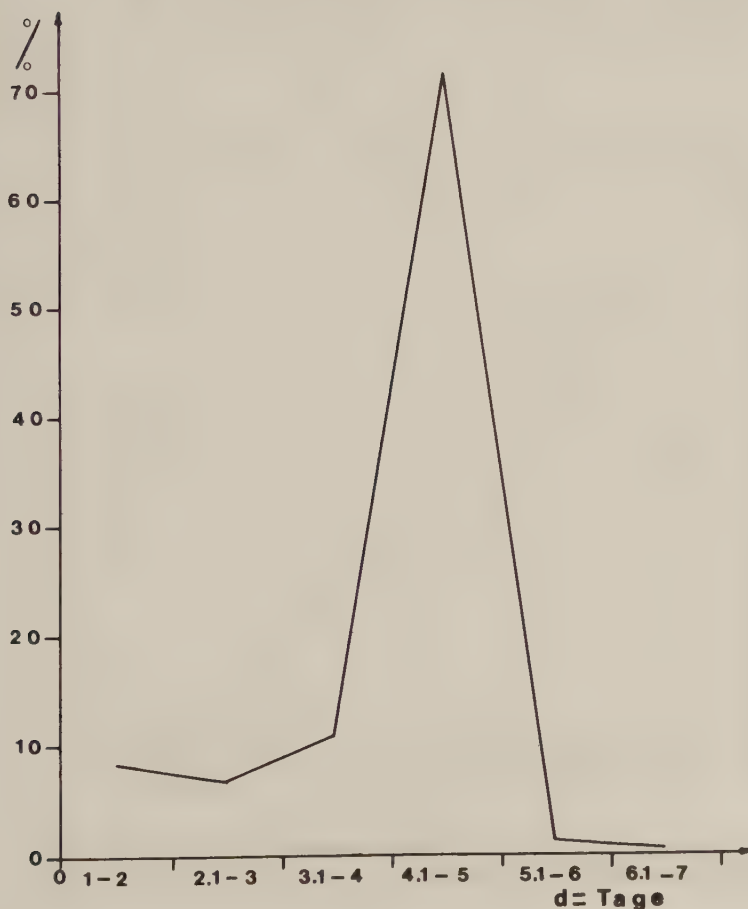


Abbildung 6: Verteilung der Halbwertszeiten, die im ^{131}Jod -Test berechnet wurden.

7.6. Verteilung der Halbwertszeiten, die unter Therapie gemessen wurden

Die Halbwertszeiten unter Therapie wurden entsprechend 6.4. bei 166 Patienten gemessen. Sie betrug 1 - 2 Tage bei 36 Patienten (21,7 %), 2 - 3 Tage bei 67 Patienten (40,4 %), 3 - 4 Tage bei 28 Patienten (16,8 %), 4 - 5 Tage bei 30 Patienten (18,1 %), 5 - 6 Tage bei 4 Patienten (2,4 %) und 6 - 7 Tage bei 1 Patienten (0,6 %). Abbildung 7 stellt die Verteilung graphisch dar.

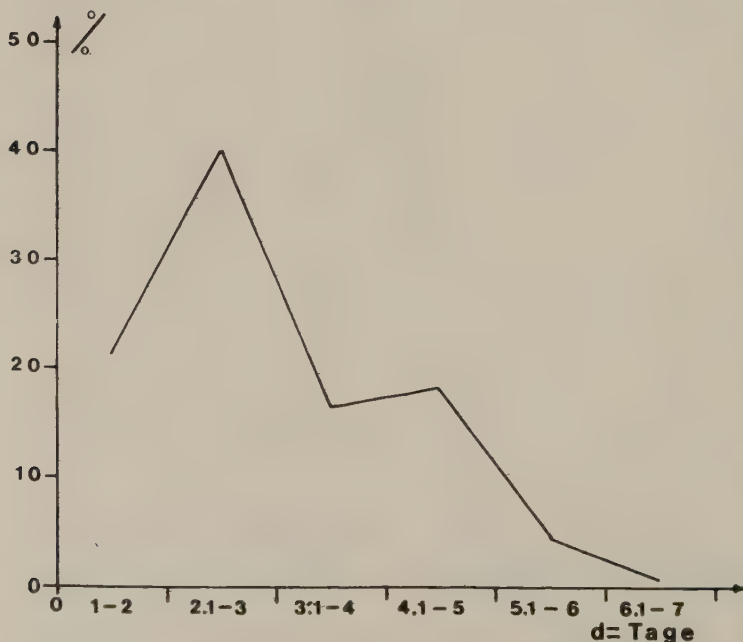


Abbildung 7: Verteilung der Halbwertszeiten, die unter Therapie berechnet wurden.

Die unter Therapie ermittelten Halbwertszeiten weichen von den im ^{131}Jod -Test ermittelten ab. Die Halbwertszeit verkürzt sich, wie Abbildung 6 und 7 zeigen, von 4 - 5 auf 2 - 3 Tage. Ursächlich könnte hierfür eine unter Behandlung eintretende Zellenschädigung, die zu einer Erhöhung der Zellpermeabilität führt, infrage kommen. Das noch nicht organisch gebundene Jod kann die Zelle vorzeitig verlassen.

7.7. Speicherung des Schilddrüsenrestgewebes nach Radiojodtherapie

Von 203 Patienten, bei denen eine Radiojodtherapie vorgenommen wurde, speicherte das Schilddrüsenrestgewebe von 104 Patienten weniger als 1 %; das Schilddrüsenrestgewebe von 51 Patienten speicherte zwischen 1 % und 5 % und das Schilddrüsenrestgewebe von 11 Patienten mehr als 5 %.

7.8. Speicherung radiojodspeichernder Metastasen nach Radiojodtherapie

Von 34 Patienten mit speichernden Metastasen speicherte das Metastasengewebe nach der ersten Radiojodbehandlung bei 19 Patienten weniger als 1 % und bei 13 Patienten mehr als 1 %. Von den 2 weiteren Patienten speicherte das Metastasengewebe zwar mehr als 1 %, die angefertigten Röntgenkontrollaufnahmen zeigten aber, daß diese Metastasen stationär blieben.

Von diesen 13 Patienten erhielten 9 eine zweite Radiojodtherapie. Davon speicherte das Metastasengewebe von 4 Patienten weniger als 1 % und von 5 Patienten mehr als 1 %. Von diesen 5 Patienten wurden 3 einer dritten Radiojodtherapie unterzogen, wobei alle 3 eine Speicherung des Metastasengewebes von weniger als 1 % zeigten.

7.9. Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe

Bei der Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe gelten folgende Kriterien für die Auswertung:

- 1) Das Schilddrüsenrestgewebe ist vollständig ausgeschaltet, wenn bei der Nachkontrolle (3 Monate nach der Radiojodtherapie) die Speicherung weniger als 1 % beträgt.
- 2) Das Schilddrüsenrestgewebe ist nur teilweise ausgeschaltet, wenn nach der Radiojodtherapie zwischen 1 % und 5 % gespeichert werden.
- 3) Das Schilddrüsenrestgewebe ist nicht ausgeschaltet, wenn nach der Radiojodtherapie mehr als 5 % gespeichert wird.

Bei 203 Patienten wurde zur Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes eine Radiojodtherapie vorgenommen.

Die Zahl derjenigen Patienten, deren Schilddrüsenrestgewebe vollständig ausgeschaltet wurde, betrug 104 (62,7%); bei 51 Patienten (30,7%) wurde das Schilddrüsenrestgewebe nur teilweise und bei 11 Patienten (6,6%) nicht ausgeschaltet.

Abbildung 8 und 9 zeigen die Effektivität des Schilddrüsenrestgewebes in Abhängigkeit von der Dosis, welche einmal aufgrund des ^{131}Jod -Testes zum anderen aufgrund der unter Therapie ermittelten effektiven Halbwertszeit errechnet wurde.

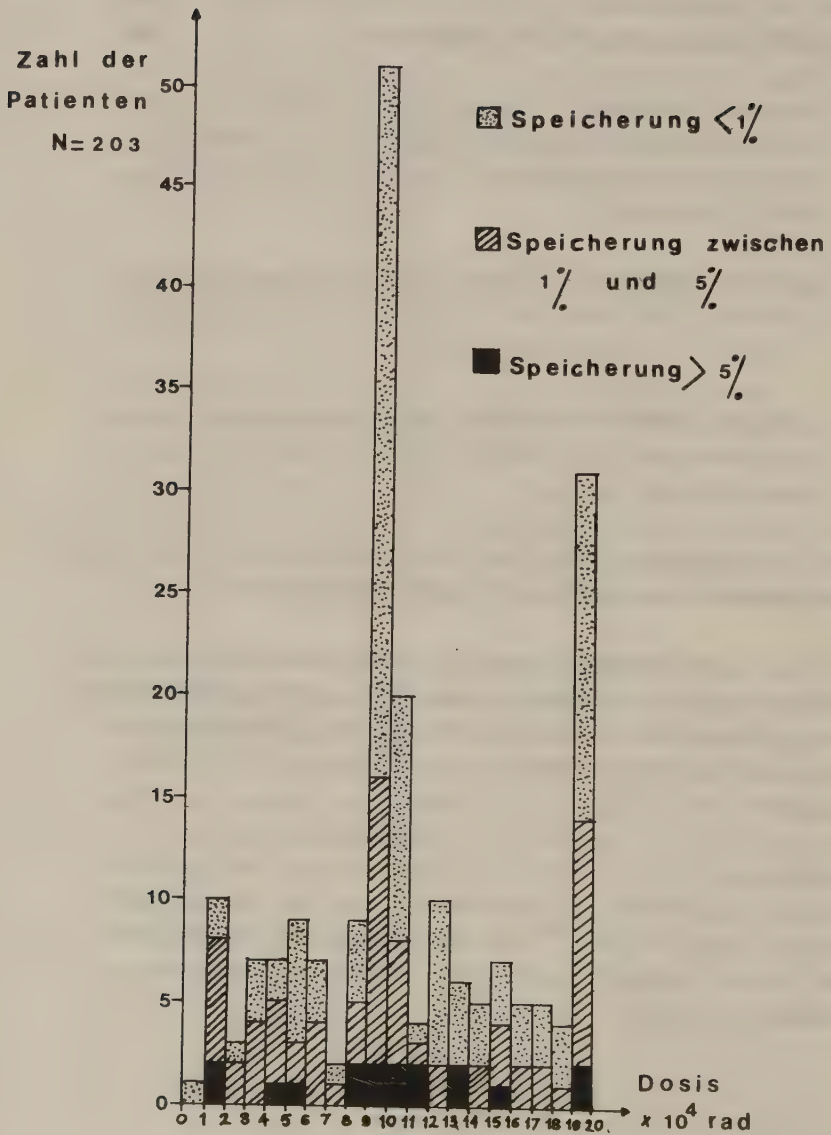


Abbildung 8: Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe bei 203 Patienten in Abhängigkeit von der Dosis, die aufgrund der diagnostischen Daten vor der Therapie berechnet wurde.

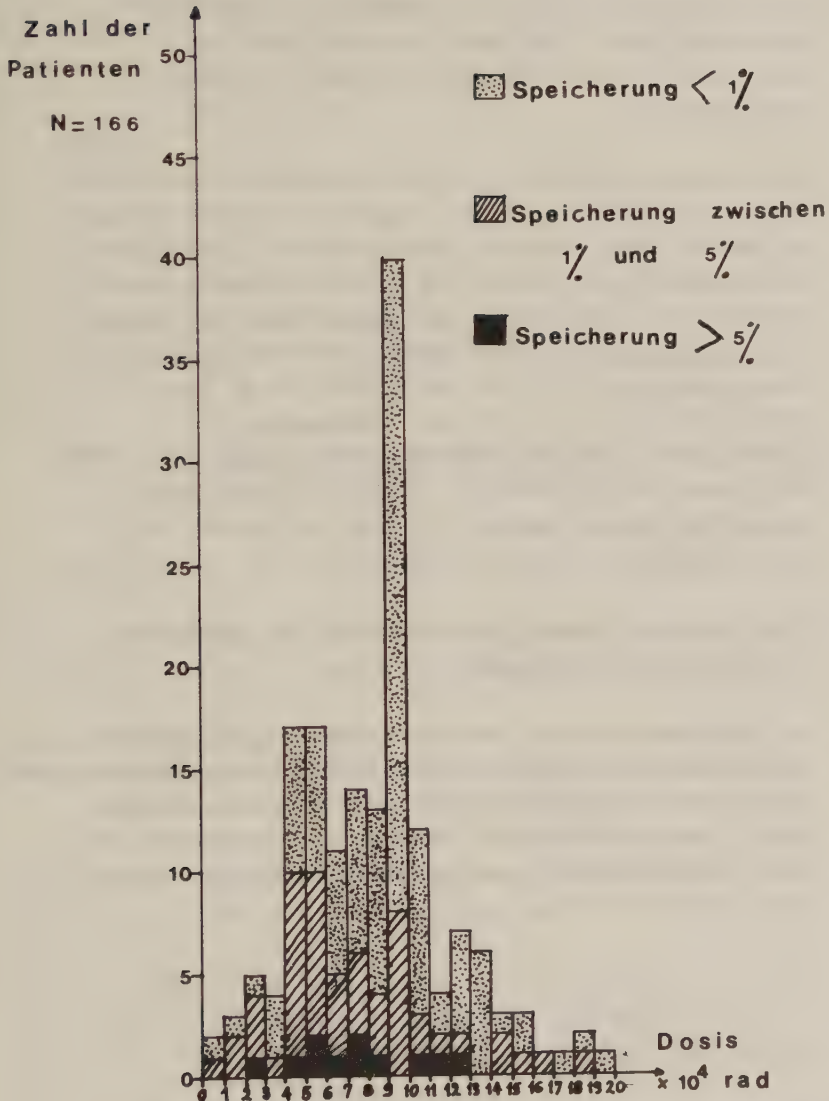


Abbildung 9: Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe bei 166 Patienten in Abhängigkeit von der Dosis, die aufgrund der effektiven Halbwertszeit während der Therapie berechnet wurde.

Legt man eine Dosis, die anhand des ^{131}Jod -Tests berechnet wurde, zugrunde, so zeigt sich, daß bei 200.000 rad noch Therapieversager vorkommen. (Abbildung 8)

Eine Überprüfung der effektiven Halbwertszeit ergibt: Bei einer Dosisberechnung, welche die effektive Halbwertszeit unter Therapie berücksichtigt, gibt es bei einer Dosis über 130.000 rad keine therapeutischen Versager mehr. Bei einer mittleren Dosis von 100.000 bis 130.000 rad ist eine erfolgreiche Behandlung (Speicherung bis 5 %) in 106 Fällen (64 %) bzw. 126 Fällen (76 %) zu verzeichnen. (Abbildung 9).

Demgegenüber liegt die Therapieerfolgsquote nach einer Dosisberechnung anhand des ^{131}Jod -Tests bei einer Dosis bis 130.000 rad bei 128 von 203 Fällen (63 %). (Abbildung 8).

7.10 Verteilung von Radiojodspeichernden bzw. Nichtradiojodspeichernden Metastasen

In folgenden sind die bei 92 Patienten aufgetretenen Metastasen tabellarisch erfaßt und in radiojodspeichernde und nichtradiojodspeichernde unterteilt. Da ein Patient mehrere Metastasen haben kann, ist die Zahl N nicht mit der Anzahl der Patienten identisch, siehe hier auch Seite 23.

	Radiojod-Speichernde Metastasen		Nicht-Radiojod-Speichernde Metastasen	
	N	%	N	%
Lungen N = 54	27	50.0	27	50.0
Skelett N = 33	19	57.6	14	42.4
Sonstige N = 19	12	63.2	7	36.8
Gesamtzahl N = 106	58	54.7	48	45.3

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung von Radiojodspeichernden bzw. Nicht-Radiojodspeichernden Metastasen bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.

7.11 Ausschaltung der Radiojodspeichernden Metastasen

Bei der Behandlung von Metastasen gelten folgende Kriterien für die Ausschaltung:

- 1) Vollständige Ausschaltung bei einer Speicherung von weniger als 1% (3 Monate nach der jeweiligen Radiojodtherapie).
- 2) Keine Ausschaltung bei einer Speicherung von mehr als 1 % bei der Nachuntersuchung.
- 3) Regredienz, Sklerosierung und stationäres Verhalten bei den Röntgenkontrollaufnahmen sprechen für eine erfolgreiche Behandlung im Sinne einer Ausschaltung.

In unserer Statistik wurden Metastasen bei 34 Patienten ausgewertet; von den übrigen 12 Patienten erschienen 7 Patienten nicht zur angesetzten Nachuntersuchung; 2 Patienten erhielten keine Radiojodtherapie (reduzierter Allgemeinzustand und/oder zu hohes Alter) und 3 Patienten verstarben frühzeitig, sodaß keine Bewertung erfolgen konnte.

Durch die erste Radiojodtherapie zur Ausschaltung der Metastasen konnten die Metastasen bei 19 von 34 Patienten (55.9%) vollständig ausgeschaltet werden; bei 2 Patienten (5.9%) blieben die Metastasen stationär; bei 13 Patienten (38.2%) war eine Ausschaltung der Metastasen nicht zu erzielen.

Von diesen 13 erhielten 9 Patienten eine zweite Radiojodtherapie, die als Ergebnis die Ausschaltung der Metastasen bei 4 Patienten hatte. Von den restlichen 5 Patienten wurden 3 einer dritten Radiojodtherapie unterzogen. Diese 3 Patienten waren danach scintigraphisch und/oder röntgenologisch frei von Metastasen.

Die graphische Auswertung der Gesamtzahl an Metastasen in Abhängigkeit von der errechneten Dosis zeigen die Abbildungen 10 - 12.

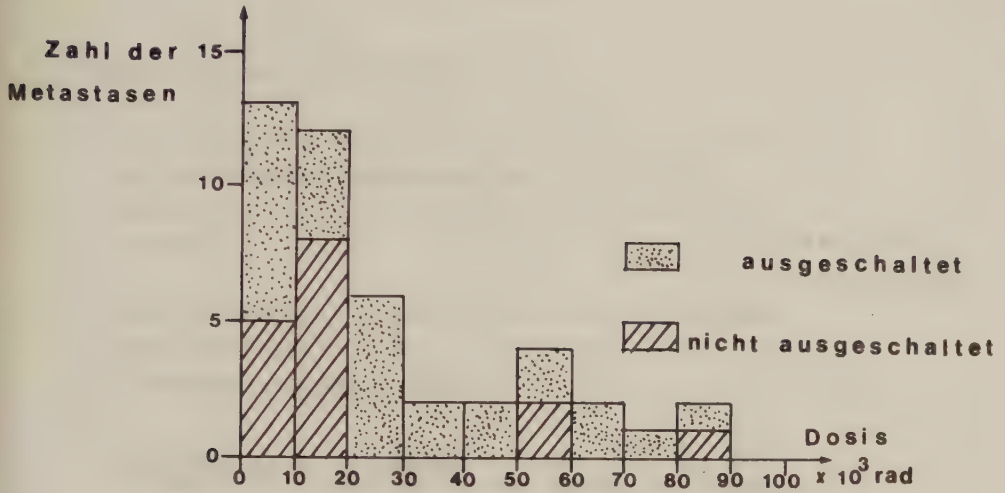


Abbildung 10: Ausschaltung der Radiojodspeichernden Metastasen bei der ersten Radiojodtherapie in Abhängigkeit von der Dosis, die aufgrund der effektiven Halbwertszeit während der Therapie berechnet wurde.



Abbildung 11: Ausschaltung von Radiojodspeichernden Metastasen bei der zweiten Radiojodtherapie in Abhängigkeit von der Dosis, die aufgrund der effektiven Halbwertszeit während der Therapie errechnet wurde.

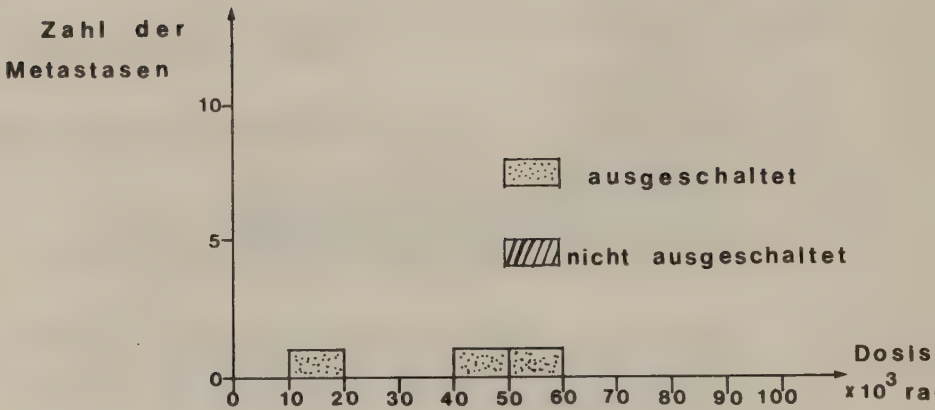


Abbildung 12: Ausschaltung von Radiojodspeichernden Metastasen bei der dritten Radiojodtherapie in Abhängigkeit von der Dosis, die aufgrund der effektiven Halbwertszeit während der Therapie errechnet wurde.

7.12. Besprechung der Ergebnisse

Das untersuchte Kollektiv von 221 Patienten zeigt ein Maximum der Speicherung von 20 - 30 % der applizierten Aktivität vor Beginn einer Radiojodtherapie.

Im Metastasengewebe liegen diese Werte wesentlich niedriger, es werden 5 - 10 % der verabreichten Aktivität gespeichert.

Nach totaler Strumektomie errechnet sich das bei 228 Patienten festgestellte Schilddrüsenrestgewebe im Mittel auf 10 - 20 g, Gewichte bis 100 g wurden beobachtet.

Die Gewichtsbestimmung des Metastasengewebes erfolgte analog der des Schilddrüsenrestgewebes. Bei 58 speichernden Metastasen lag es bei 30 - 60 g, Gewichte bis 300 g waren nicht selten.

Ein wichtiges Problem stellen die effektiven Halbwertszeiten der verabreichten Aktivitäten dar. Sie sind sehr unterschiedlich und reichen, wenn sie anhand des ^{131}Jod -Tests errechnet werden, von einem bis sieben Tage, das Maximum liegt bei 4 - 5 Tagen.

Die Ermittlung der Halbwertszeiten unter einer ^{131}Jod -Therapie gibt wiederum ein anderes Bild. Wie aus Abbildung 7 ersichtlich ist, sind sie jetzt kürzer und betragen im Mittel 2 - 3 Tage.

Zur ^{131}Jod therapie werden nach den bisherigen Vorstellungen ca. 40.000 - 100.000 rad angesetzt. Bekannt sind dabei die Halbwertszeit sowie die ^{131}Jod aufnahme im Schilddrüsen Gewebe; das Schilddrüsen Gewebegewicht

wird geschätzt. Die benötigte Aktivität (mCi) ergibt sich dann aufgrund der entsprechenden Formel.

Anhand der applizierten Aktivität, der Halbwertszeit vor Therapie sowie der Speicherung von ^{131}Jod und einer exakten Berechnung des Schilddrüsenrest- und Metastasengewebes (= ^{131}Jod -Test) erfolgte eine Neuberechnung der tatsächlichen Dosis (rad), siehe Abbildung 8. Bei einer Dosis bis 130.000 rad war die Erfolgsquote der Therapie 63 %.

Da die Halbwertszeit, welche aufgrund des ^{131}Jod -Testes vor Therapie errechnet wurde, von derjenigen unter Therapie differierte, erfolgte eine erneute Berechnung der Dosis (rad), siehe Abbildung 9. Bei einer Dosis bis 130.000 rad erzielte man dann ein realistischeres Ergebnis, die Erfolgsquote lag bei 76 %.

Eine Dosis von 130.000 rad wäre wünschenswert, zumal sich keinerlei Therapieversager mehr zeigen, jedoch wird dies limitiert durch Überschreitung der zulässigen Ganzkörperstrahlenbelastung bei Applikation von mehr als 400 mCi Einzeldosis (1).

7.13. Kasuistische Beispiele

Zum Verständnis der Radiojodtherapie bei Patienten mit speichernden Metastasen sollen einige kasuistische Beiträge dienen:

Fall 1:

Bei einer 59-jährigen Patientin mit radiojodspeichernden Metastasen im linken Beckenbereich erfolgte eine Radiojodtherapie, wobei im Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 3 Behandlungen durchgeführt wurden.

Bei der ersten Behandlung wurde eine Aktivität von 200 mCi verabreicht, die einer errechneten Dosis von 9.900 rad im Tumor entsprochen haben dürfte.

Bei der 3 Monate später erfolgenden Kontrolluntersuchung speicherte die Metastase 36.4 % des diagnostisch verabreichten ^{131}Jod . 8 Monate nach der ersten Behandlung folgte die zweite Behandlung mit einer errechneten Dosis von 9300 rad (250 mCi), wobei die Beckenmetastase 3 Monate später bei der Nachuntersuchung immer noch 19.0 % speicherte. 1 Jahr nach der zweiten Behandlung (20 Monate nach der ersten therapeutischen Radiojodgabe) wurde eine dritte Behandlung durchgeführt; die verabreichte Aktivität (250 mCi) entsprach einer errechneten Dosis von 60.000 rad. Bei der 3 Monate später vorgenommenen Nachuntersuchung speicherte die Beckenmetastase nun 0.5 %, was einer Ausschaltung der Metastase entspricht. Bei der Röntgenaufnahme 3 Monate nach der ^{131}Jod -Therapie des Beckens fand sich ebenfalls kein Anhalt für eine Metastasenbildung mehr.

Fall 2:

Bei einer Patientin mit speichernden Lungenmetastasen konnte durch fraktionierte Aktivitäten von 100 mCi zweimal innerhalb von 3 Monaten keine Ausschaltung erzielt werden. Erst eine Aktivität von 200 mCi führte eine vollständige scintigraphisch nachweisbare Ausschaltung und einen röntgenologisch nachweisbaren Rückgang der Metastasen herbei.

Fall 3:

Einem 58-jährigen Patienten wurden 4 Monate nach Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes mit Radiojod nach vorausgegangener Strumektomie zunächst 250 mCi ^{131}Jod verabreicht, welche zu keiner Ausschaltung seiner multiplen, radiojodspeichernden Lungenmetastasen führte. Erst nach einer zweiten Behandlung - 3 Monate nach der ersten Radiojodtherapie - mit einer Aktivitätsmenge von weiteren 200 mCi waren keine radiojodspeichernden und röntgenologisch faßbaren Lungenmetastasen mehr nachweisbar.

Fall 4:

Eine 57-jährige Patientin wies radiojodspeichernde Rippenmetastasen rechts sowie Metastasen im Schädel, Schulterblättern und Unterkiefer auf. Durch dreimalige Radiojodtherapie im Zeitraum von 2 Jahren mit einer Gesamtaktivitätsmenge von 645 mCi (1.: 200 mCi, 2.: 200 mCi und 3.: 245 mCi) konnten Schädel- und Unterkiefermetastasen röntgenologisch und scintigraphisch ausgeschaltet werden, während die Rippenmetastasen rechts erst nach einem Zeitraum von 2 1/2 Jahren nicht mehr Radiojod speicherten, ohne daß dabei eine neuerliche Aktivitätsmenge verabreicht worden war. Die Schulterblattmetastasen erwiesen sich über einen

Zeitraum von 2 Jahren als stationär, anschließend zeigten sie im linken Schulterblatt - trotz der oben angeführten dreimaligen Radiojodtherapie - eine weitere Zunahme.

Folgerung:

Die oben kasuistischen Beispiele zeigen:

- 1) Behandlung mit kleinen Aktivitäten erreichen in der Regel keine Ausschaltung radiojodspeichernder Metastasen.
- 2) Erst mehrere Radiojodtherapien führen zu einer Ausschaltung von radiojodspeichernden Metastasen.
- 3) Der Verlauf des Falles 4 macht klar, das neben einer sofortigen Wirkung der Radiojodtherapie auch nach längerer Zeit unter Umständen erst eine Wirkung zu beobachten ist.

8. D I S K U S S I O N

Für die Höhe der Strahlendosis (rad), die angestrebt werden soll, um eine vollständige Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes sowie von nachweisbaren Metastasen zu erreichen, ist die ^{131}Jod -Aufnahme im Gewebe von entscheidender Bedeutung. Die Radiojodaufnahme läßt sich zwar mit Testmengen unschwer und ausreichend bestimmen. Normales Schilddrüsenrestgewebe konzentriert durchschnittlich 1% ^{131}Jod pro Gramm. Die applizierte Beta-Strahlung beträgt bei dieser mittleren Speicherung von 1% ^{131}Jod pro Gramm und einer effektiven Halbwertszeit (HWZ) von 7 Tagen etwa 5300 rad/100mCi ^{131}Jod . Bei einer effektiven Halbwertszeit von 3 Tagen - wie sie häufig in Tumoren anzunehmen ist - beträgt die Beta-Strahlendosis, die für die Ausschaltung entscheidend ist, etwa 3100 rad, bei einer effektiven Halbwertszeit von nur 1.5 Tagen etwa 1800 rad (10).

Auch unter der Annahme, daß der Tumor nur ein Drittel dieser ^{131}Jod -Menge (0.3 - 0.6% $^{131}\text{Jod/g}$) speichert, würde die Strahlendosis in wenigen Tagen etwa 6000 rad pro Gramm Gewebe betragen. Die zusätzliche Gamm-Strahlendosis ist demgegenüber gering, nimmt jedoch mit der Tumorgröße zu. Sie beträgt so z.B. bei Tumoren von 1 cm Durchmesser etwa 5%, bei einer Tumorgröße von 5 cm Durchmesser jedoch etwa 25% der Beta-Strahlendosis (10).

Halnan (7) nimmt an, daß eine Aktivität von mindestens 100 mCi für eine adäquate Bestrahlungsdosis erforderlich ist, da sogar das höchstdifferenzierte Schilddrüsenkarzinom nur geringe Funktionsleistung aufweist und deshalb Radiojod nur mangelhaft anreichert und schnell wieder abgibt. Daher wird ein Schilddrüsenkarzinom mit einem durchschnittlichen Differenzierungsgrad, welches 0.1% (pro g Gewebe) anreichert und 20% (pro Tag) wieder abgibt, nur eine Beta-Strahlendosis von 4600 rad pro Gramm Tumorgewebe erhalten, wenn 150 mCi verabreicht worden sind.

Der schnelle Umsatz von Radiojod in Schilddrüsenkarzinomen ist möglicherweise durch 2 Umstände zu erklären:

- 1) Die Follikel differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind klein und es konnte gezeigt werden, daß der Radiojodumsatz in menschlichem und Ratten-Schilddrüsen-gewebe in kleinen Follikeln schneller erfolgt als in größeren.

Nadler (15) hat nachgewiesen, daß dieser schnelle Umsatz lediglich eine Folge der Tatsache ist, daß das Verhältnis von Zellmasse zu Kolloidmasse in kleineren Follikeln größer ist; wenn dasselbe auch für Tumorgewebe Gültigkeit besitzt, könnte ein schneller Umsatz allein darauf zurückzuführen sein.

- 2) In normalem Schilddrüsen-gewebe passiert Radiojod schnell durch die Zellen in das Kolloid, so daß die Zellen für die Aufnahme und die Follikel für die

Speicherung von Radiojod verantwortlich sind. Dadurch ist die Beobachtung zu erklären, daß Tumoren, welche hauptsächlich aus speichernden Zellen bestehen, die nicht in Follikelkonformationen neu angeordnet sind, Radiojod zwar schnell aufnehmen, aber auch genauso schnell wieder abgeben. Dadurch ist auch erklärbar, warum Schilddrüsenkarzinome, welche mit hohen Aktivitätsmengen behandelt worden sind, keine vollständige Ausschaltung aufwiesen. Faktoren, die durch die oben angeführte unterschiedliche Jodaufnahme beeinflußt werden und die Höhe der Strahlendosis entscheidend mitbestimmen, sind die ^{131}Jod -Speicherung pro Gramm Gewebe und die effektive Halbwertszeit des ^{131}Jod im zu bestrahlenden bzw. bestrahlten Gewebe.

Für die ^{131}Jod -Speicherung sind - wie oben schon erwähnt wurde - die Zahl der Follikel, die das Schilddrüsenkarzinomgewebe enthält, mitverantwortlich. Deswegen ist auch der histologische Aufbau eines Karzinoms von großer Bedeutung, d.h. also das Verhältnis der Zellmasse zu Kolloidmasse. Dies erklärt möglicherweise, warum manche Karzinome nichtvollständig ausgeschaltet werden konnten, obwohl die verabreichte Aktivität theoretisch hoch genug gewesen wäre, um das Karzinom vollständig auszuschalten.

Zu dem Einfluß, den die Halbwertszeit auf die Höhe der Strahlendosis hat, ist folgendes zu sagen:

- 1) Die tatsächliche effektive Halbwertszeit des Radiojod in der Schilddrüse ist kürzer als die physikalische.

Eine Radiojodanreicherung in der Zelle unter Therapie führt zu einem Zellschaden mit Permeabilitätserhöhung und das noch nicht organisch gebundene Jod kann die Zelle vorzeitig verlassen. Somit verkürzt sich die

Halbwertszeit nochmals unter Therapie, weil das Radiojod die Schilddrüse vor seiner völligen Kernumwandlung schon verläßt und die von einer bestimmten Jodmenge abgegebene Ionisationsenergie kleiner ist als die zu erwartende.

- 2) Außerdem mögen die unregelmäßige Verteilung von radioaktivem Jod im Schilddrüsenkarzinomgewebe und die kleine Reichweite der von ^{131}Jod abgegebenen Beta-Strahlen in gewissen Regionen des Tumors zu Unterdosierungen führen. Die Menge der applizierten Aktivität sagt somit sehr wenig über die erzielte Tumordosis aus. Dadurch ist auch erklärbar, warum bei verschiedenen Autoren die zur Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen erforderlichen Mindestaktivitätsmengen erheblich variieren. Haynie und Beierwaltes (8) berichten so z.B., daß die übliche Einzeldosis, die notwendig war, um speichern- des Schilddrüsenrestgewebe oder benachbarte regionale Metastasen im Halsbereich auszuschalten, 150 mCi betrug, während Metastasen eine Einzeldosis von etwa 350 mCi erforderten. Benua (1) wiederum spricht von einer durchschnittlichen Einzeldosis von 194 mCi zur Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe.

Aus unserer statistischen Auswertung ergab sich, daß die besten Ergebnisse für eine vollständige Ausschaltung des Schilddrüsenrestgewebes mittels einer verabreichten Aktivitätsmenge von 200 mCi erzielt wurden, während für die Ausschaltung von Metastasen eine durchschnittliche Aktivitätsmenge von 250 - 300 mCi als Einzeldosis erforderlich war. Da eine hohe applizierte Dosis immer mit dem Risiko einer erheblichen Ganzkörper-

strahlenbelastung einhergeht, muß stets versucht werden, daß diese Dosis nie eine Ganzkörperstrahlenbelastung von maximal 200 rad (nach Benua (1)) überschreitet, was in etwa einer Aktivitätsmenge von maximal 400 mCi/Einzeldosis entsprechen würde.

Stärkere radioaktive Strahlung führt in kurzer Zeit zu Krankheitssymptomen, die unter der Bezeichnung "akutes Strahlensyndrom" - insbesondere aus den Wirkungen der Bombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki - bekannt geworden sind.

Bei einer kurzfristigen Ganzkörperbestrahlung sind folgende Wirkungen zu erwarten (nach O. Hug und K.R. Trott):

- 0 - 50 rad: keine nachweisbare Wirkung außer geringfügigen Blutbildveränderungen;
- 80 - 120 rad: bei 5 - 10 % der Exponierten etwa 1 Tag lang Erbrechen, Übelkeit und Müdigkeit, aber keine ernstliche Arbeitsunfähigkeit;
- 130 - 170 rad: bei etwa 25 % der Exponierten etwa 1 Tag lang Erbrechen und Übelkeit, gefolgt von anderen Symptomen der Strahlenkrankheit; keine Todesfälle zu erwarten;
- 180 - 260 rad: bei etwa 25 % der Exponierten etwa 1 Tag lang Erbrechen und Nausea, gefolgt von anderen Symptomen der Strahlenkrankheit; einzelne Todesfälle möglich;
- 270 - 330 rad: bei fast allen Exponierten Erbrechen und Nausea am ersten Tag, gefolgt von anderen Symptomen der Strahlenkrankheit; etwa 20 % Todesfälle innerhalb von 2 - 6 Wochen

nach Exposition; etwa 3 Monate lange
Rekonvaleszenz der Überlebenden;

- 400 - 500 rad: bei allen Exponierten Erbrechen und Nausea am ersten Tag, gefolgt von anderen Symptomen der Strahlenkrankheit; etwa 50% Todesfälle innerhalb eines Monats; etwa 6 Monate lange Rekonvaleszenz der Überlebenden; 400 - 500 rad sind die mittlere Letaldosis LD⁵⁰;
- 550 - 750 rad: bei allen Exponierten Erbrechen und Nausea innerhalb 4 Stunden nach Exposition, gefolgt von anderen Symptomen der Strahlenkrankheit; bis zu 100 % Todesfälle; wenige Überlebende mit Rekonvaleszenzzeiten von etwa 6 Monaten;
- 1000 rad: bei allen Exponierten Erbrechen und Nausea innerhalb 1 - 2 Stunden; wahrscheinlich keine Überlebenden;
- 5000 rad: fast augenblicklich einsetzende schwerste Krankheit; Tod aller Exponierten innerhalb 1 Woche.

Bei der Beurteilung der Wirkung von Strahlenschäden ist zu beachten, daß grundsätzlich kein linearer Zusammenhang zwischen der unter Berücksichtigung des Qualitätsfaktors bestimmten Strahlendosis und der biologischen Wirkung besteht.

Zusammenfassend sind somit bei einer Ganzkörperstrahlenbelastung von weniger als 200 rad keine gravierenden Strahlenfolgen zu erwarten; Blutbildveränderungen sind bei diesen Dosen vorübergehender Natur und führen niemals zu bedrohlichen Situationen; dagegen kann eine Überschreitung der Dosis von 200 rad nicht unwesentliche Komplikationen nach sich ziehen wie z.B. Konchenmarksdepression und Strahlenpneumonitis.

Der Forderung, möglichst hohe Tumordosen durch die Verabreichung von ^{131}Jod zu erzielen, sind Grenzen gesetzt durch die Ganzkörperstrahlenbelastung bzw. deren Toleranz. Es ist also nur möglich einen Mittelweg zu beschreiten, diesen aber möglichst optimal.

Schließlich sollte noch erwähnt werden, daß auch das Alter bzw. der Allgemeinzustand des Patienten eine bedeutende Rolle für die erfolgreiche Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe bzw. Metastasen spielen, da eine Radiojodtherapie bei einem Patienten, dessen Abwehrsystem durch andere Krankheiten geschwächt ist, weniger gut anspricht.

In Zukunft sollte angestrebt werden, das radiojodspeichernde Gewebe durch eine einmalige Gabe von ^{131}Jod zu eliminieren, wobei als Berechnungsgrundlage für die erforderliche Aktivitätsmenge in mCi eine Strahlendosis von 60.000 - 100.000 rad anzusetzen ist.

Die Einzeitbehandlung sollte gegenüber einer fraktionierten Verabreichung von Radiojod bevorzugt werden, da man bei letzterer eine insgesamt höhere Aktivitätsmenge zu applizieren hat als bei der Einzeitbehandlung. Außerdem wird der Patient selbst mit einer einmaligen Gabe weniger belastet.

Die Kontrolluntersuchungen mit ^{131}Jod sollten möglichst in der behandelnden Klinik anfangs in Intervallen von 2 - 4 Monaten, nach 2 - 3 Jahren Tumorfreiheit in 1-jährigem Abstand erfolgen. Selbstverständlich muß auch eine klinische Nachuntersuchung einschließlich Labor- und Röntgenuntersuchung durchgeführt werden.

Nur so ist es möglich Heilungen, Langzeit-Remissionen und Therapieversager zu erfassen, eine Therapie-Modalität zu überprüfen und gegebenenfalls zu modifizieren und zu optimieren. Die vorgelegten Untersuchungen sollten einen Beitrag hierzu liefern.

9. Z U S A M M E N F A S S U N G

In dieser Arbeit werden die Bedingungen zur Ausschaltung von Schilddrüsenrestgewebe und Metastasengewebe mittels einer Radiojodtherapie (^{131}Jod) untersucht, mit dem Ziel, die Abschätzung der Strahlendosis exakt zu definieren bzw. abzuklären.

Die Strahlendosis ist abhängig von der verabreichten Aktivität, dem Volumen bzw. Gewicht des zu bestrahlenden Gewebes und der effektiven Halbwertszeit des ^{131}Jod unter therapeutischen Bedingungen.

Die Berechnung des Volumens bzw. Gewichtes von Schilddrüsenrest- bzw. Metastasengewebe erfolgte anhand der Maße aus den Szintigrammen und auf der Basis von Ellipsoidmodellen.

Die Messung der Halbwertszeit unter Therapie wurde mit einem Dosisleistungsmeßgerät ermittelt.

Es hat sich gezeigt, daß die Halbwertszeit unter Therapie 2 - 3 Tage beträgt und kürzer ist als die im ^{131}Jod -Test ermittelte, welche 4 - 5 Tage beträgt.

Bei 203 mit ^{131}Jod behandelten Patienten wurde in 62,7 % die Restschilddrüse ausgeschaltet, bei 30,7 % war die Ausschaltung unvollständig und bei 6,6 % war ein Erfolg nicht eingetreten.

Nach Strahlendosen von 130.000 rad (1300 Gy) waren alle Metastasen ausgeschaltet, nach Dosis von 1.000 - 1.300 Gy nur noch 76 %.

Auf der Basis einer kurzen effektiven Halbwertszeit von 2 - 3 Tagen sollte die Aktivität für die Therapie berechnet werden. Dabei ist die Dosis so hoch wie möglich (60 - 100 Gy) anzusetzen, aber stets unter Berücksichtigung der Ganzkörperstrahlenbelastung.

10. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Benua, R.S. Cicole, N.R., Sonnenberg M.
The Relation of Radiojodine Dosimetry to Results
and Complications in the Treatment of Metastatic
Thyroid Cancer.
Amer. J. Roentgenology 87, 171 (1962)
2. Black B.M., Woolner B., Blackburn
Uptake of radioactive iodine by carcinoma of thyroid
gland.
J. Clin. Endocrinology 13, 1378-1390 (1953)
3. Blahd H.W., Nordyke R.A., Bayer F.K.
Postoperative Treatment of Thyroid Cancer.
Cancer 13, 745 (1960)
4. Blahd H.W., Koplowitz J.M
Postoperative Treatment of Thyroid Cancer with
Radioactive Jodine.
J. of nuclear Medicine 5, 119-124 (1964)
5. Borst H.G.
Struma maligna.
Münchr. med. Wschr. 108, 316 (1966)

6. Dobyns B.M., Maloof F.
Study and Treatment of 119 Cases of Carcinoma of
Thyroid with Radioactive Jodine.
J. Clin. Endocrinology 11, 1323 (1951)
7. Halnan K.E.
Techniques and Dosage in Treatment of Thyroid Cancer.
Proc. Roy. Soc. Med. 56, 723 (1963)
8. Haynie T.P., Nofal M.M., Beierwaltes W.H.
Treatment of Thyroid Cancer with ^{131}J . Results at
Fourteen Years.
J.A.M.A. 183, 303-306 (1963)
9. Heinze H.G., Pichlmaier H.
Diagnostik und Therapie der Struma maligna.
Der Internist 13, 148-158 (1972)
10. Heinze H.G., Pabst H.W.
Malignome der Schilddrüse.
Münchr. med. Wschr. 33 (1970)
11. Heinze H.G.
Therapie der Schilddrüsenmalignome.
Dtsch. med. Wschr. 19, 996-997 (1973)
12. Heinze H.G., Kelin E., Hoffmann G. Reinwein D.,
Schneider C.
Therapie der Schilddrüsenmalignome.
Dtsch. med. Wschr. 101, 835-839 (1976)

13. Heinze H.G., Scriba P.C.
Struma maligna; Endokrinologie und Diagnostik.
Chirug 47, 422-428 (1976)
14. Junginger Th., Pichlmaier H.
Struma maligna. In: Indikation zur Operation,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1974)
15. Michaelis H.
Kernenergie; dtv Wissenschaftliche Reihe.
16. Nadler, Leblond N.J., Bogorogh
The rate of iodine metabolism by the thyroid
follicle as a function of its size.
Endocrinology 54, 154 (1954)
17. Numberger J.
Dosisermittlung bei der Thyreotoxikosebehandlung
mit ¹³¹Jod.
Nuclear-Med. 1, 143 (1959)
18. Pfannenstiel
Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse.
Med. Welt 27/44 (1976)
19. Phillips A.F.
The Gammaray dose in Carcinoma of the Thyroid
Treatment by Radioiodine.
Acta radiol. 41, 533 (1954)

20. Pochin E., Cunninham R.M, Hilton G.
Quantitative Measurements of Radioiodine Retention
in Thyroid Carcinoma.
J. Clin. Endocr. 14, 1300 (1954)
21. Riccabona G.
Strahlentherapie und unklearmedizinische Maßnahmen
bei Malignomen der Schilddrüse.
Therapiewoche 29,20 3448-3462 (1979)
22. Saenger L., Eugenel, Barrett C.M., Passino J.W.,
Seltzer R.A., Dooley W.D.
Experiences with ^{131}J in the management of Carcinoma
of the Thyroid.
Radiology 83, 892-901 (1964)
23. Scott J.S., Halnan K.E., Kostaki Pl, McKenzie
Mearsuement of Dose of Thyroid Carcinoma. Metastases
from Radioiodine Therapy.
Br. J. Radiol. 42, 256-262 (1970)
24. Shelling G.E., Miller E.R.
Studies with Radioiodine.
Radiol. 69, 527-545 (1957)
25. Tubiana M., Perez, Parmentier C., Mannier J.P.
La survie des cancer Thyrodiens traités par iode
radio-actif.
Presse méd. 76, 1999-2002 (1968)
26. Varma, Vijay M., Beierwaltes H.W., Nofal, Mohammed,
Nishiyama, Ronald H., Copp J.F.
Treatment of Thyroid Cancer.
J. Amer. med. Ass. 214, 1437-1442 (1970)

Am Schluß dieser Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. med. Hans Georg Heinze für die Überlassung des Themas und Herrn Kantlehner für die stets freundliche Beratung bei der Berechnung der physikalischen Daten meinen herzlichen Dank auszusprechen. Herrn Prof. Dr. med. J. Lissner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München, danke ich für die Möglichkeit, die Unterlagen aus den Krankenblättern der Klinik zu verwenden.

Lebenslauf

Ich, Athanasios Pithamitsis, bin am 28.10.1952 in Letrina - Griechenland, als Sohn der Eheleute Stamatios und Viktoria Pithamitsis, geb. Boba, geboren. Ich besitze die griechische Staatsangehörigkeit und gehöre der griechisch-orthodoxen Religion an. Im Jahre 1958 trat ich in Athen in die Volksschule ein. Nach sechs Jahren kam ich in das Lophos Axiomatikon-Gymnasium in Athen, wo ich im Jahre 1970 mein Abitur ablegte. Im November 1970 kam ich nach Deutschland. Ich lernte Deutsch an der Universität München. Von September 1971 bis Juli 1972 besuchte ich das Studienkolleg München. Nach Absolvierung des Studienkollegs nahm ich im November 1972 an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Medizin auf. Nach der Ärztlichen Vorprüfung 1974 und dem ersten und zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung begann ich im Oktober 1977 die Ausbildung im Praktischen Jahr; diese gliederte sich auf in 4 Monate Chirurgie im Städtischen Krankenhaus Ingolstadt unter Prof. Eisenreich, 4 Monate Innere Medizin in der Medizinischen Universitätsklinik München unter Prof. Buchborn und 4 Monate Orthopädie - als freies Fach - in der Orthopädischen Klinik München-Harlaching unter Prof. Witt. Am 16. November 1978 schloß ich mein Studium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Seit 2. Januar 1979 befinde ich mich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dingolfing.

